

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-517500  
(P2002-517500A)

(43) 公表日 平成14年6月18日 (2002.6.18)

(51) IntCl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 3	C 0 7 D 471/04	1 0 3 A 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 7 1
31/438		31/438	4 C 0 8 6
31/444		31/444	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-553429(P2000-553429)  
 (86) (22) 出願日 平成11年6月8日 (1999.6.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年12月12日 (2000.12.12)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 1 2 8 7 4  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 6 4 4 2 0  
 (87) 国際公開日 平成11年12月16日 (1999.12.16)  
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 0 9 7 , 2 9 7  
 (32) 優先日 平成10年6月12日 (1998.6.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 8 9 , 1 8 0  
 (32) 優先日 平成10年6月12日 (1998.6.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

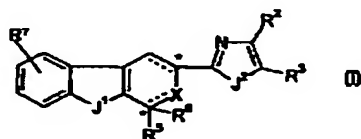
(71) 出願人 ソシエテ・ドウ・コンセイユ・ドウ・ルシ  
 エルシュ・エ・ダブリケーション・シャン  
 ティフィック・エス・ア・エス  
 フランス共和国エフ-75016 パリ, リュ  
 ー・デュ・ドクトゥール・ブランシュ 51  
 -53  
 (72) 発明者 テュリオール, クリストフ・アラン  
 フランス共和国エフ-75116 パリ, アヴ  
 ニュー・クレパー 84  
 (72) 発明者 ポイトゥー, リディー・フランシーヌ  
 フランス共和国エフ-75013 パリ, リュ  
 ー・ドウ・ラ・ヴィスチュール 25  
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\beta$ -カルボリン化合物

## (57) 【要約】

本発明は式 (I) の化合物を対象とする (式中の各記号については明細書中で定義する)。これはソマトスタチン受容体に結合し、Naチャンネルを遮断する。

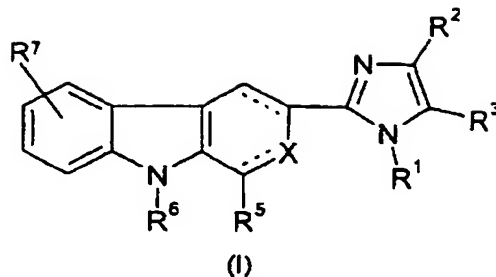
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)の化合物、

【化1】



式(I)の該化合物のラセミージアセテロマー混合物および光学異性体、その薬剂的に受容しうる塩もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの薬剂的に受容しうる塩

(式中、

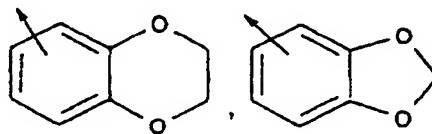
-----は任意の結合であり；

XはNまたはN-R'で、任意の結合が両方存在する場合XはN、任意の結合が存在しない場合XはN-R'であり；

R'はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Z<sup>1</sup>または(C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>3</sup>であり；

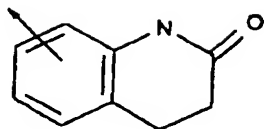
Z<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、ベンゾ[b]チオフェン、フェニル、ナフチル、ベンゾ[b]フラニル、チオフェン、イソオキサゾリル、インドリル、

【化2】



および

【化3】



からなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^2$ は $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_6-C_8)$ アルキル- $C(O)-O-Z^5$ 、 $(C_6-C_8)$ アルキル- $C(O)-NH-(CH_2)_n-Z^3$ または置換されていてもよいフェニルであり；

$Z^5$ はH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルまたは $(CH_2)_n$ -アリアルであり；

$Z^3$ はアミノ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-NH-C(O)-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-NH-C(O)-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、またはイミダゾリル、ピリジニルおよびモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、フラニルならびにチオフェンからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^3$ はHであり；

$R^4$ はH、 $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ 、 $C(=O)X^2$ または $X^2$ であり；

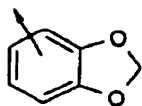
YはOまたはSであり；

$X^2$ は $-(CH_2)_n-Y^1-X^3$ であり；

$X^3$ はH、または $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、アリアルオキシ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-CH_2$ -ジ- $(C_1-C_{12})$ アルコキシもしくはフェニルからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^5$ は $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n-Y^1-(CH_2)_n$ -フェニル- $(X^1)_m$ 、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-S-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルキル-S-S- $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(C_1-C_{12})$ アルケニル、またはフェニル、フラニル、チオフェン、ピロリル、ピリジニルおよび

【化4】



からなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$Y^1$ はO、S、NHまたは結合であり；

$R^6$ はHまたは $SO_2$ -フェニルであり；

$R^7$ はH、所望によりアルコキシまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；

ここで置換されていてもよい部分または置換されていてもよいフェニルは、Cl、F、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、OH、 $SO_2NH_2$ 、CN、 $N_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ -フェニル- $(X^1)_n$ 、 $-NH-CO-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S$ -フェニル- $(X^1)_n$ 、 $-O-(CH_2)_m$ -フェニル- $(X^1)_n$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-NH_2$ 、 $-O-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-N$ -ジ- $(C_1-C_6)$ アルキル および  $-(C_6-C_{12})$ アルキル- $(X^1)_n$  からなる群よりそれぞれ独立して選択される1種または複数の置換基で置換されていてもよく；

各場合の $X^1$ は水素、Cl、F、Br、I、 $NO_2$ 、OH、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ -アミノ、 $-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_m-N$ -ジ- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニルおよび  $-(CH_2)_m-NH-(C_3-C_6)$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

各場合の $m$ は独立して0または1～6の整数であり；そして

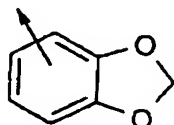
各場合の $n$ は独立して1～5の整数である）。

【請求項2】  $X$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^2$ が $-CH(CH_3)_2-CO-NH-(CH_2)_m-Z^3$  ( $R^2$ の定義において $m$ は1、2または3)であり； $Z^3$ がイミダゾリル、ピリジニル、モルホリノ、またはN、N-ジ-エチルアミノであり；



$R^5$ がプロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -フェニル、2-ニトロ-3-OMe-フェニル、 $p$ - $t$ -Bu-フェニル、 $m$ -OMe-フェニル、 $o$ -OMe-フェニル、 $p$ -ニトロ-フェニル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、シクロヘキシル、 $m$ -Br-フェニル、 $p$ -S-Me-フェニル、 $p$ -N, N-ジメチルアミノ-フェニル、 $m$ -メチル-フェニルまたは

【化5】

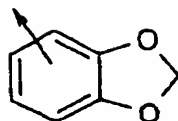


であり；

$R^6$ がHであり；そして $R^7$ がHである、請求項1に記載の化合物。

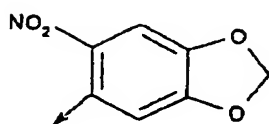
【請求項3】 XがNHであり； $R^1$ がHであり； $R^2$ がフェニルであり； $R^5$ がプロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘプチル、イソブチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、フェニル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -フェニル、2-ニトロ-3-OMe-フェニル、 $p$ - $t$ -Bu-フェニル、 $o$ -OMe-フェニル、 $m$ -OMe-フェニル、 $p$ -OMe-フェニル、3, 4, 5-トリ-OMe-フェニル、 $p$ -ブトキシ-フェニル、3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル、 $o$ -ニトロ-フェニル、 $p$ -ニトロ-フェニル、 $p$ -OCF<sub>3</sub>-フェニル、 $o$ -CF<sub>3</sub>-フェニル、3-F-4-OMe-フェニル、 $o$ -F-フェニル、 $o$ -Br-フェニル、 $m$ -Br-フェニル、 $p$ -Br-フェニル、2, 4-ジ-Cl-フェニル、3, 4-ジ-Cl-フェニル、 $p$ -(3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ)フェニル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、シクロヘキシル、 $p$ -(Me-CO-NH-)フェニル、 $p$ - $t$ -Bu-フェニル、 $p$ -OH-フェニル、 $p$ -(S-Me)フェニル、 $p$ -(S- $t$ -Bu)フェニル、 $p$ -N, N-ジメチルアミノ-フェニル、 $m$ -メチル-フェニル、3-OH-4-OMe-フェニル、 $p$ -フェニル-フェニル、

【化6】



または

【化7】



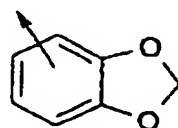
であり；

$R^6$ がHであり；そして $R^7$ がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 XがNHであり； $R^1$ がHであり； $R^2$ がp-OMe-フェニルまたはp-ニトロ-フェニルであり；

$R^5$ がn-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソブチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、フェニル、m-OMe-フェニル、2-ニトロ-3-OMe-フェニル、p-ニトロ-フェニル、p-t-Bu-フェニル、p-チオメチル-フェニル、m-Br-フェニル、2-OMe-4-ジメチルアミノ-フェニル、p-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)フェニル、p-ジメチルアミノ-フェニル、3-ニトロ-4-Cl-フェニル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -フェニルまたは

【化8】



であり；

$R^6$ がHであり；そして $R^7$ がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および薬剂的に受容しうる担体を含む薬剤組成物。

【請求項6】 アゴニスト作用を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアゴニスト作用を誘発する方法であって、

請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項7】 アンタゴニスト作用を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアンタゴニスト作用を誘発する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項8】 ソマトスタチンサブタイプ受容体の結合を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体を結合する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項9】 先端巨大症、再狭窄、クローン病、全身性皮膚硬化症、脾臓の外面および内面における偽性のう胞と腹水、VIP産生腫瘍、ネシドブラストシス、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、下痢、AIDSに関連する下痢、化学療法に関連する下痢、皮膚硬化症、過敏腸管症候群、脾臓炎、小腸閉塞症、食道還流、十二指腸還流、クッシング症候群、性腺刺激ホルモン、上皮小体機能抗進症、グレーブス病、糖尿病性神経障害、バジェット病、多のう胞性卵巣疾患、がん、がんに関連する悪液質、低血圧症、食後低血圧症、パニック発作、GHを分泌する腺腫またはTSHを分泌する腺腫の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

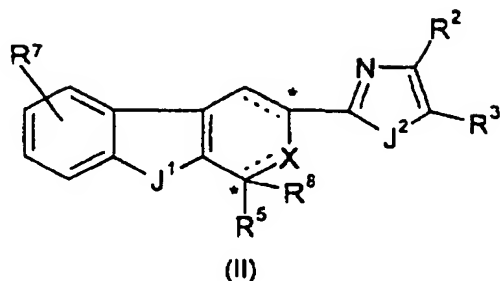
【請求項10】 真性糖尿病、高脂質血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管障害、増殖性網膜症、あけぼの現象、腎症、消化性潰瘍、腸皮フィステルおよび脾皮フィステル、ダンピング症候群、水様下痢症候群、急性または慢性の脾臓炎、胃腸ホルモンを分泌する腫瘍、脈管形成、炎症性疾患、慢性同種移植片拒絶反応、血管形成、移植血管出血ならびに胃腸管出血の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項11】 ヘリコバクターピロリの増殖阻害を必要とする被験者においてこれを抑制する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容し

うるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項12】 式(II)の化合物、

【化9】



式(II)の該化合物のラセミージアセテロオマー混合物および光学異性体、その薬剂的に受容しうる塩もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの薬剂的に受容しうる塩

(式中、

— — — は任意の結合であり；

J<sup>1</sup>はN-R<sup>6</sup>またはSであり；

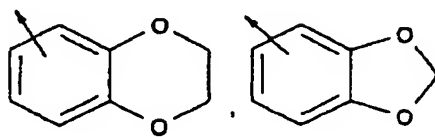
J<sup>2</sup>はN-R<sup>1</sup>、OまたはSであり；

XはNまたはN-R<sup>4</sup>で、任意の結合が両方存在する場合XはN、任意の結合が存在しない場合XはN-R<sup>4</sup>であり；

R<sup>1</sup>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Z<sup>1</sup>または(C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>であり；

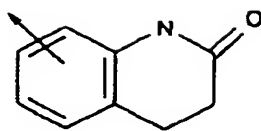
Z<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、ベンゾ[b]チオフェン、フェニル、ナフチル、ベンゾ[b]フラニル、チオフェン、イソオキサゾリル、インドリル、

【化10】



および

## 【化 1 1】



からなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^2$ は $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_6-C_6)$ アルキル- $C(O)-O-Z^5$ 、 $(C_6-C_6)$ アルキル- $C(O)-NH-(CH_2)_n-Z^3$ または置換されていてもよいフェニル；

$Z^5$ はH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルまたは $(CH_2)_n$ -アリール；

$Z^3$ はアミノ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-NH-C(O)-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-NH-C(O)-O-(CH_2)_n$ - $(C_1-C_6)$ アルキル、またはフェニル、イミダゾリル、ピリジニルおよびモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、フラニルならびにチオフェンからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^3$ はH、 $(C_1-C_6)$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルであり；

$R^4$ はH、 $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ 、 $C(=O)X^2$ または $X^2$ であり；

YはOまたはSであり；

$X^2$ はHまたは $-(CH_2)_n-Y^1-X^3$ であり；

$X^3$ はH、または $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-CH_2$ -ジ- $(C_1-C_{12})$ アルコキシもしくはフェニルからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

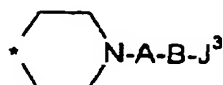
$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、H、 $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n-Y^1-(CH_2)_n$ -フェニル- $(X^1)_m$ 、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルキル-S-S- $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $(C_1-C_{12})$ アルケニル、ならびにフェニル、フラニル、チオフェン、ピロリル、ピリジニルおよび

## 【化 1 2】



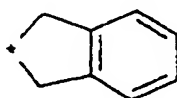
からなる群より選択される置換されていてもよい部分からなる群より独立して選択され、 $R^6$ および $R^8$ は両方が同時にHになることはなく；  
または、 $R^6$ および $R^8$ はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって

## 【化 1 3】



スピロ ( $C_4 - C_{12}$ ) シクロアルキル、

## 【化 1 4】



または

## 【化 1 5】



を形成し；

$Y^1$ はO、S、NHまたは結合であり；

Aは結合、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(S)NH-$ 、  
または $-SO_2-$ であり；

Bは結合または $-(CH_2)_q-$  ( $q$ は1～6の整数)であり；

$J^3$ はH、( $C_1 - C_6$ )アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは $N(R^9R^{10})$ であり、ここで $R^9$ ならびに $R^{10}$ はそれぞれ、( $C_1 - C_6$ )アルキルおよび置換されていてもよいフェニルからなる群より独立して選択されるか、または $R^9$ および $R^{10}$ はこれらが結合する窒素と一緒にあって $R^9$ および $R^{10}$ が結合する窒素原子を含む5～8員環を形成し、

該環の構成物の1種は所望により酸素原子または $\text{NR}^{11}$ であってもよく、ここで $\text{R}^{11}$ は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{V}^1\text{V}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{V}^1\text{V}^2)$ 、または置換されていてもよいフェニル $-(\text{C}_6-\text{C}_6)$ アルキルであり、 $\text{V}^1$ および $\text{V}^2$ はそれぞれ独立して $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニル $-(\text{C}_6-\text{C}_6)$ アルキルであり；

$\text{R}^6$ は $\text{H}$ または $\text{SO}_2$ -フェニルであり；

$\text{R}^7$ は $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $-\text{S}$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ -ジ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル および $-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ アルキル $-(\text{X}^1)$ で；ここで置換されていてもよい部分または置換されていてもよいフェニルは、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $-\text{S}$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル $-(\text{X}^1)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ -ジ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル および $-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ アルキル $-(\text{X}^1)$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される1種または複数の置換基で置換されていてもよく；

各場合の $\text{X}^1$ は水素、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルコキシ、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -アミノ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ -ジ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルおよび $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキルからなる群より独立して選択

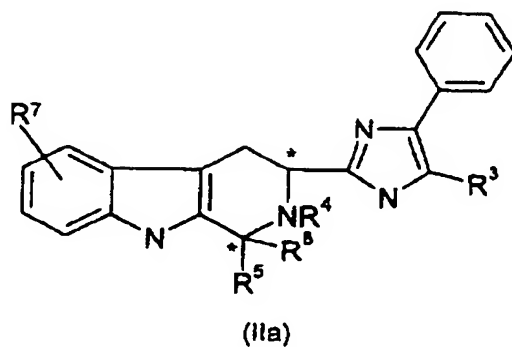
され；

各場合の  $m$  は、独立して 0 または 1 ～ 6 の整数であり；そして

各場合の  $n$  は独立して 1 ～ 5 の整数である）。

【請求項 13】 式を有する、請求項 12 に記載の化合物

【化 16】



（式中、 $R^3$  は H またはメチルであり；

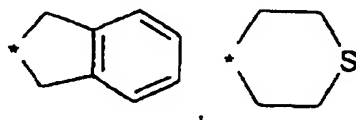
$R^4$  は H またはメチルであり；

$R^5$  は H、メチル、エチル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

$R^6$  はエチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、またはシクロヘキシルであり；

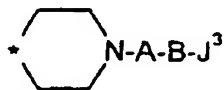
あるいは  $R^5$  および  $R^6$  はこれらが結合する炭素と一緒になってスピロシクロヘキシル、スピロシクロヘプチル、スピロアダマンチル、

【化 17】



または

【化 18】



を形成し；ここで A は結合または  $-C(O)O-$  であり；B は結合、 $-(CH_2)_2-$

または  $-(CH_2)_3-$  であり； $J^3$  は H またはフェニルであり；そして

$R^7$  は H、Me、F、Cl、OH、 $-O-$ メチルまたは  $-O-CH_2-$ フェニルで

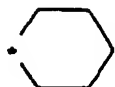


ある)。

【請求項 14】 請求項 13 に記載の化合物であって：

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ が一緒に

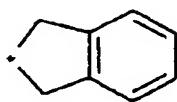
【化 19】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ が一緒に

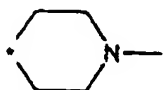
【化 20】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ が一緒に

【化 21】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素で、 $R^5$ および $R^6$ が一緒に

【化 22】

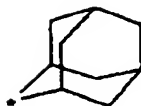


であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

$R^3$ がメチルであり、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ が一緒に

【化 23】

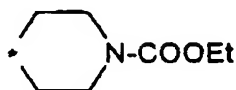


であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

$R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ水素であり、 $R^7$  が  $6-O-CH_2$ -フェニルであり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ  $n$ -ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置および R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  が一緒に

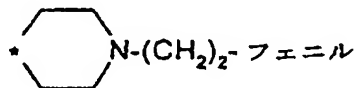
【化 2 4】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  が一緒に

【化 2 5】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^4$  がメチルであり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ  $n$ -ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ水素であり、 $R^7$  は 7-フルオロであり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ  $n$ -ペンチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

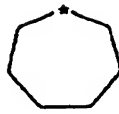
$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ  $n$ -ヘキシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  が水素であり、 $R^6$  が S 配置にあるヘキシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ  $n$ -ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ と一緒に

【化 2 6】



であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれエチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ペンチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ がメチルであり、 $R^6$ がシクロヘキシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が 6-メチルであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が 7-フルオロであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が 6-メトキシであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が 6-ヒドロキシであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が 6-フルオロであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルは S 配置と R 配置のラセミ混合物か、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が8-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ペンチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；あるいは

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-クロロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である、該化合物。

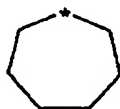
【請求項15】 請求項14に記載の化合物であって、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>が水素であり、R<sup>6</sup>がS配置にあるヘキシルであり、そしてイミダゾリルがR配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>と一緒に

【化27】



であり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置にある；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれエチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ペンチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がシクロヘキシルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が7-フルオロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メトキシであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-ヒドロキシであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-フルオロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルはS配置とR配置のラセミ混合物か、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が8-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ペンチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；ならびに

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-クロロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である、

ことからなる群より選択される該化合物。

【請求項16】 請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および薬剂的に受容しうる担体を含む薬剤組成物。

【請求項17】 アゴニスト作用を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアゴニスト作用を誘発する方法であって

、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項18】 アンタゴニスト作用を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアンタゴニスト作用を誘発する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項19】 ソマトスタチンサブタイプ受容体の結合を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体を結合する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項20】 先端巨大症、再狭窄、クローン病、全身性皮膚硬化症、膵臓の外面および内面における偽性のう胞と腹水、VIP産生腫瘍、ネシドプラストシス、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、下痢、AIDSに関連する下痢、化学療法に関連する下痢、皮膚硬化症、過敏腸管症候群、膵臓炎、小腸閉塞症、食道還流、十二指腸還流、クッシング症候群、性腺刺激ホルモン、上皮小体機能抗進症、グレーブス病、糖尿病性神経障害、パジェット病、多のう胞性卵巣疾患、がん、がんに関連する悪液質、低血圧症、食後低血圧症、パニック発作、GHを分泌する腺腫またはTSHを分泌する腺腫の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項21】 真性糖尿病、高脂質血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管障害、増殖性網膜症、あけぼの現象、腎症、消化性潰瘍、腸皮フィステルおよび膵皮フィステル、ダンピング症候群、水様下痢症候群、急性または慢性の膵臓炎、胃腸ホルモンを分泌する腫瘍、脈管形成、炎症性疾患、慢性同種移植片拒絶反応、血管形成、移植血管出血ならびに胃腸管出血の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項22】 ヘリコバクターピロリの増殖阻害を必要とする被験者におい

てこれを抑制する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項23】 ナトリウムチャンネルの遮断を必要とする被験者においてこれを遮断する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項24】 ナトリウムチャンネルの遮断を必要とする被験者においてこれを遮断する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項25】 神経障害性の痛みの緩和を必要とする被験者においてこれを緩和する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項26】 神経障害性の痛みの緩和を必要とする被験者においてこれを緩和する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項27】 局所麻酔薬として用いられる薬剤組成物であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および所望により薬剂的に受容しうる担体を含む組成物。

【請求項28】 局所麻酔薬として用いられる薬剤組成物であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および所望により薬剂的に受容しうる担体を含む組成物。

【請求項29】 発症因子におけるグルタミン酸放出に関するあらゆる病状、疾患または臨床状態の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項30】 発症因子におけるグルタミン酸放出に関するあらゆる病状、疾患または臨床状態の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項31】 請求項29に記載の方法であって、病状、疾患または臨床状

態が、精神障害、ホルモン性状態、代謝により誘発された脳外傷、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、肝不全に関連する肝性脳症、嘔吐、けい性、耳鳴り、痛みならびに薬剤の乱用および禁断からなる群より選択される方法。

【請求項32】 請求項30に記載の方法であって、病状、疾患または臨床状態が、精神障害、ホルモン性状態、代謝により誘発された脳外傷、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、肝不全に関連する肝性脳症、嘔吐、けい性、耳鳴り、痛みならびに薬剤の乱用および禁断からなる群より選択される方法。

【請求項33】 神経損傷に関するあらゆる病状の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項34】 神経損傷に関するあらゆる病状の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項35】 前記病状がアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ウイルス（HIVを含む）により誘発される神経変性、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、核上性眼筋麻痺、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、ならびに環境上および外因性の神経毒の作用からなる群より選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項36】 前記病状がアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ウイルス（HIVを含む）により誘発される神経変性、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、核上性眼筋麻痺、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、ならびに環境上および外因性の神経毒の作用からなる群より選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項37】 不整脈の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項1に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項38】 不整脈の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項12に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。



【請求項 39】 てんかんの治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

【請求項 40】 てんかんの治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法であって、請求項 12 に記載の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の背景

本発明は、式 ( I ) および ( I I ) の化合物、ソマトスタチン受容体サブタイプに選択的に結合する該化合物を含む組成物、ならびにソマトスタチン受容体サブタイプにより仲介される医学的疾患を治療するための該化合物の使用を対象とする。ソマトスタチン (成長ホルモン放出抑制因子、S R I F) すなわちテトラデカペプチドホルモン (tetradecapeptide hormone) は、最初にウシ視床下部から単離され (Brazeau, P. et al., Science 179, 77-79, 1973)、成長ホルモン、プロラクチン、グルカゴン、インスリン、ガストリンなどさまざまなホルモンの放出に対し幅広い制御作用を有することが示されてきた (Bloom, S. R. および Poldack, J. M., Brit. Med. J. 295, 288-289, 1987)。さらに、ソマトスタチン類似体を用いて、抗増殖性 (Reichlin, S., N. Engl. J. Med. 309, 1495-1501, 1983) が転移性前立腺ガン (Parmar, H. et al, Clin. Exp. Metastasis, 10, 3-11, 1992) および他のいくつかのヒトにおける神経内分泌腫瘍 (Anthony, L. et al, Acta Oncol., 32, 217-223, 1993) について得られている。ソマトスタチンは、アミノペプチダーゼおよびカルボキシペプチダーゼにより代謝されると作用期間が短くなる。

## 【0002】

ソマトスタチンの作用は、膜結合受容体により仲介される。その生物学的機能は不均一なので、ソマトスタチン受容体におけるペプチド類似体の構造-活性関係を確認するための研究が行われており、その結果5種の受容体サブタイプが見いだされている (Yamada, et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 89, 251-255, 1992; Raynor, K. et al, Mol. Pharmacol., 44, 385-392, 1993)。これらの受容体の機能的役割については、幅広く調査されているところである。さまざまなタイプのソマトスタチンサブタイプへの結合は、以下の状態および/または疾患の治療に関連づけられてきた。タイプ2および5の活性化は、成長ホルモンの抑制、より詳細にはG Hを分泌する腺腫 (先端巨大症) およびT S Hを分泌する腺腫に関連づけられている。タイプ5ではなくタイプ2の活性化は、プロラクチ

ンを分泌する腺腫の治療に関連づけられている。ソマトスタチンサブタイプの活性化に関連する他の指標は、再狭窄、インスリンおよび／またはグルカゴンの阻害（より詳細には真性糖尿病）、高脂質血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管障害、増殖性網膜症、あけぼの現象ならびに腎症；胃酸分泌の阻害（より詳細には消化性潰瘍）、腸皮フィステルおよび膵皮（pancreaticocutaneous）フィステル、過敏腸管症候群、ダンピング症候群、水様下痢症候群、A I D Sに関連する下痢、化学療法により誘発された下痢、急性または慢性の膵臓炎ならびに胃腸ホルモンを分泌する腫瘍；肝細胞がんなどのがんの治療；脈管形成、関節炎などの炎症性疾患の治療、慢性同種移植片拒絶反応；血管形成；移植血管出血および胃腸管出血の予防である。また、ソマトスタチンアゴニストを、患者の体重を減量するために用いることができる。

#### 【 0 0 0 3 】

薬剤の研究では、優れた効力および選択性を有する薬剤分子を開発することにより、副作用を最低限に抑えることが重要である。非ペプチド構造の開発に関する最近の研究（Hirschmann, R. et al, J. Am. Chem. Soc. 115, 12550-12568, 1993；Papageorgiou, C.およびBorer, X., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 267-272, 1996）には、ソマトスタチン受容体との親和性が小さい化合物が記載されている。

#### 【 0 0 0 4 】

さらに、式 I および I I の化合物はナトリウムチャンネル遮断薬であるため、有用な薬理学的性質を示し、特に神経障害性の痛みの緩和に有効である。神経障害性の痛みとは、末梢神経系もしくは中枢神経系の損傷または永久的変化に関連する痛みと表すことができる。神経障害性の痛みの臨床的発現は、灼熱感または電気ショックのような感覚、体が歪むような感覚、異痛症および痛覚異常鋭敏などである。

#### 【 0 0 0 5 】

ナトリウムチャンネル遮断薬は、さまざまな疾患状態の治療に有効であると報告されている。これらは特に、局所麻酔薬および不整脈の治療用として有用である。また、ナトリウムチャンネル遮断薬を神経障害性の痛みなどの痛みの治療に

用いることができることが、長年にわたり報告されてきた；例えば、Tanelian et al., Pain Forum., 4(2), 75-80, (1995)参照。ナトリウムチャンネル遮断薬が損傷した神経の異所性神経興奮 (etopic neural firing) を選択的に抑制する証拠があり、このメカニズムを介してこれらが効果的に痛みを軽減すると考えられる。しかしながら、公知のナトリウムチャンネル遮断薬 (例えばカルバマゼピン、フェニトイン、リドカイン、メキシレチンなど) について実施した研究は、これらの薬剤が中用量において神経障害性の痛みの治療にあまり有効ではなく、このような中用量であっても一定範囲の望ましくない副作用 (めまい、吐き気、傾眠 (sommolence)、振せん、不明瞭言語など) に関連づけられることを示している。前臨床試験での証拠は、ナトリウムチャンネル遮断薬が損傷した末梢神経および中枢神経の異常な異所性神経興奮を選択的に抑制することを示しており、このメカニズムを介してこれらが痛みを効果的に軽減すると考えられる。この仮説の通り、ナトリウムチャンネルが末梢神経の軸索損傷部位に蓄積することが示されている (Davor et al., J. Neurosci, 1993, 132, 1976-1992)。したがって、発現レベルまたはナトリウムチャンネル分布の神経の損傷に伴う変化は、このタイプの外傷に関連する痛みの病態生理学に大きな影響を与える。この概念は、神経障害性の痛み (neuroplastic pain) の治療にナトリウムチャンネル調節剤 (例えば抗けいれん薬、局所麻酔薬) を使用すると比較的良い結果が得られることにより裏付けられる。しかし、痛みを緩和するためには、非常に多くの有害な事象および／または有効性の限界を伴うことが多く、このことがこれらの薬剤の許容度 (tolerability) を制限してきた。神経障害性の痛みの治療に有効であるが、副作用がより少ない経口活性剤が、今なお必要とされていることがわかる。

#### 【 0 0 0 6 】

本発明の他の態様は、ほ乳類におけるナトリウムチャンネル遮断薬に対し反応性を示す神経障害性の痛み状態 (末梢神経障害 (三叉神経痛、治療後神経痛 (postherapeutic neuralgia)、神経根障害、ならびに転移性湿潤、有痛脂肪症および灼熱痛に続く神経障害など) ; ならびに卒中発作、視床損傷および多発性硬化症に続く中枢痛状態) を治療するための式 I または I I の化合物の使用に関し、

は乳類の治療に有効な量の式 I または I I の化合物を投与することにより使用する。

【 0 0 0 7 】

結果的に、本発明の化合物は、精神障害（精神分裂症、うつ病、苦悶、パニック発作、注意欠陥および認知障害、引きこもり）、ホルモン性状態（例えば真性糖尿病、脈管障害および先端巨大症の治療による GH 過剰、または例えば疲はいの異常蓄積（prostate hypertrophy）、更年期症候群、ストレスによるコルチコステロン分泌などの LH 分泌）、代謝により誘発された脳外傷（低血糖症、非ケトーシス型高グリシン血症（グリシン脳症）、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、肝不全に関連する肝性脳症）、嘔吐、けい性、てんかん、耳鳴り、痛み（例えばがんの痛み、関節炎）、薬剤（エタノール、阿片のような作用を有する合成化合物（例えばペチジン、メタドンなど）を含む阿片薬、コカイン、アンフェタミン、バルビツレートおよび他の鎮静薬、ベンゾジアゼピン誘導体）の乱用および禁断など、発症因子におけるグルタミン酸放出（glutamate release）に関するあらゆる病状、疾患または臨床状態の治療に適することがわかる。

【 0 0 0 8 】

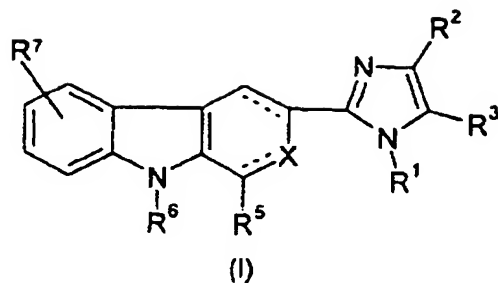
さらに、本発明の化合物は、例えば神経変性障害（アルツハイマー病、ハンチントン病またはパーキンソン病など）、ウィルス（HIVを含む）により誘発される神経変性、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、核上性眼筋麻痺、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、ならびに環境上および外因性の神経毒の作用など、神経の損傷に関するあらゆる病状の治療に適している。

発明の概要

一態様において、本発明は式（I）の化合物、

【 0 0 0 9 】

【 化 2 8 】



## 【 0 0 1 0 】

式 ( I ) の該化合物のラセミージャセテレオマー混合物および光学異性体、その薬剂的に受容しうる塩もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの薬剂的に受容しうる塩を対象とし、

式中

— — — は任意の結合であり；

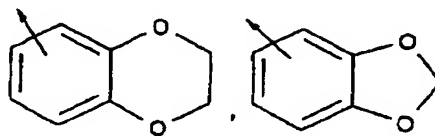
X は N または N — R<sup>4</sup> で、任意の結合が両方存在する場合 X は N、任意の結合が存在しない場合 X は N — R<sup>4</sup> であり；

R<sup>1</sup> は H、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — C (O) — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> — Z<sup>1</sup>、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — Z<sup>1</sup>、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — O — Z<sup>1</sup> または (C<sub>6</sub> — C<sub>6</sub>) アルキル — C (O) — NH — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — Z<sup>1</sup> であり；

Z<sup>1</sup> は、(C<sub>1</sub> — C<sub>12</sub>) アルキル、ベンゾ [ b ] チオフェン、フェニル、ナフチル、ベンゾ [ b ] フラニル、チオフェン、イソオキサゾリル、インドリル、

## 【 0 0 1 1 】

【 化 2 9 】

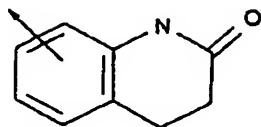


## 【 0 0 1 2 】

および

## 【 0 0 1 3 】

【 化 3 0 】



## 【 0 0 1 4 】

からなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^2$ は $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_6-C_8)$ アルキル- $C(=O)-O-Z^5$ 、 $(C_6-C_8)$ アルキル- $C(=O)-NH-(CH_2)_n-Z^3$ または置換されていてもよいフェニルであり；

$Z^5$ はH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルまたは $(CH_2)_n$ -アリールであり；

$Z^3$ はアミノ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-NH-C(=O)-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-NH-C(=O)-O-(CH_2)_n$ - $(C_1-C_6)$ アルキル、またはイミダゾリル、ピリジニルおよびモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、フラニルならびにチオフェンからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^3$ はHであり；

$R^4$ はH、 $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ 、 $C(=O)X^2$ または $X^2$ であり；

YはOまたはSであり；

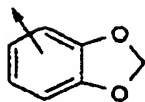
$X^2$ は $-(CH_2)_n$ - $Y^1-X^3$ であり；

$X^3$ はH、または $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-CH_2$ -ジ- $(C_1-C_{12})$ アルコキシもしくはフェニルからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^5$ は $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $Y^1$ - $(CH_2)_m$ -フェニル- $(X^1)_p$ 、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -S- $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルキル-S-S- $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $(C_1-C_{12})$ アルケニル、またはフェニル、フラニル、チオフェン、ピロリル、ピリジニルおよび

## 【 0 0 1 5 】

【化31】



## 【 0 0 1 6 】

からなる群より選択される置換されていてよい部分であり；

$Y^1$  は O、S、NH または結合であり；

$R^6$  は H または  $SO_2$ -フェニルであり；

$R^7$  は H、所望によりアルコキシまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；

ここで置換されていてよい部分または置換されていてよいフェニルは、Cl、F、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、OH、 $SO_2NH_2$ 、CN、 $N_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$  アルコキシ、 $-(CH_2)_n$ -フェニル- $(X^1)_m$ 、 $-NH-CO-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-S$ -フェニル- $(X^1)_m$ 、 $-O-(CH_2)_n$ -フェニル- $(X^1)_m$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-O-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-O-(CH_2)_n-NH-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-O-(CH_2)_n-N$ -ジ- $(C_1-C_6)$  アルキル および  $-(C_6-C_{12})$  アルキル- $(X^1)_m$  からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 種または複数の置換基で置換されていてよく；

各場合の  $X^1$  は水素、Cl、F、Br、I、 $NO_2$ 、OH、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $(C_1-C_{12})$  アルコキシ、 $-S-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n$ -アミノ、 $-(CH_2)_n-NH-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-N$ -ジ- $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n$ -フェニルおよび  $-(CH_2)_n-NH-(C_3-C_6)$  シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

各場合の  $m$  は独立して 0 または 1 ~ 6 の整数であり；そして

各場合の  $n$  は独立して 1 ~ 5 の整数である。

## 【 0 0 1 7 】

式 (I) の好ましい化合物は  $X$  が NH； $R^1$  が H； $R^2$  が  $-CH(CH_3)_2-CO-NH-(CH_2)_m-Z^3$  ( $R^2$  の定義において  $m$  は 1、2 または 3) の場合で



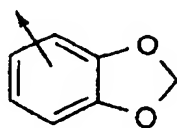
あり；

$Z^3$  がイミダゾリル、ピリジニル、モルホリノ、または  $N, N$  - ジーエチルアミノであり；

$R^5$  がプロピル、 $n$  - ブチル、 $n$  - ペンチル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$  - フェニル、2 - ニトロ - 3 -  $OMe$  - フェニル、 $p$  -  $t$  -  $Bu$  - フェニル、 $m$  -  $OMe$  - フェニル、 $o$  -  $OMe$  - フェニル、 $p$  - ニトロ - フェニル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、シクロヘキシル、 $m$  -  $Br$  - フェニル、 $p$  -  $S-Me$  - フェニル、 $p$  -  $N, N$  - ジメチルアミノ - フェニル、 $m$  - メチル - フェニルまたは

【 0 0 1 8 】

【 化 3 2 】



【 0 0 1 9 】

であり；

$R^6$  が  $H$  であり；そして  $R^7$  は  $H$  である。

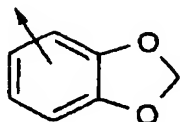
式 ( I ) の他の好ましい化合物は、 $X$  が  $NH$ ； $R^1$  が  $H$ ； $R^2$  がフェニルの場合であり；

$R^5$  がプロピル、 $n$  - ブチル、 $n$  - ペンチル、 $n$  - ヘプチル、イソブチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、フェニル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$  - フェニル、2 - ニトロ - 3 -  $OMe$  - フェニル、 $p$  -  $t$  -  $Bu$  - フェニル、 $o$  -  $OMe$  - フェニル、 $m$  -  $OMe$  - フェニル、 $p$  -  $OMe$  - フェニル、3, 4, 5 - トリ -  $OMe$  - フェニル、 $p$  - ブトキシ - フェニル、3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル、 $o$  - ニトロ - フェニル、 $p$  - ニトロ - フェニル、 $p$  -  $OCF_3$  - フェニル、 $o$  -  $CF_3$  - フェニル、3 -  $F$  - 4 -  $OMe$  - フェニル、 $o$  -  $F$  - フェニル、 $o$  -  $Br$  - フェニル、 $m$  -  $Br$  - フェニル、 $p$  -  $Br$  - フェニル、2, 4 - ジ -  $Cl$  - フェニル、3, 4 - ジ -  $Cl$  - フェニル、 $p$  - ( 3 - (  $N, N$  - ジメチルアミノ ) プロポキシ ) フェニル、 $-(CH_2)_2-S-Me$ 、シクロヘキシル、 $p$  - (  $Me-CO-NH-$  ) - フェニル

ル、*p*-*t*-Bu-フェニル、*p*-OH-フェニル、*p*-(*-*S-Me)-フェニル、*p*-(*-*S-*t*-Bu)-フェニル、*p*-N, N-ジメチルアミノ-フェニル、*m*-メチル-フェニル、3-OH-4-OMe-フェニル、*p*-フェニル-フェニル、

【 0 0 2 0 】

【 化 3 3 】

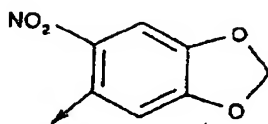


【 0 0 2 1 】

または

【 0 0 2 2 】

【 化 3 4 】



【 0 0 2 3 】

であり；

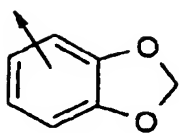
$R^6$ がHであり；そして $R^7$ がHである。

式(1)の他の好ましい化合物は、XがNH； $R^1$ がH； $R^2$ が*p*-OMe-フェニルまたは*p*-ニトロ-フェニルの場合であり；

$R^5$ は*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソブチル、シクロヘキシル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-Me、フェニル、*m*-OMe-フェニル、2-ニトロ-3-OMe-フェニル、*p*-ニトロ-フェニル、*p*-*t*-Bu-フェニル、*p*-チオメチル-フェニル、*m*-Br-フェニル、2-OMe-4-ジメチルアミノ-フェニル、*p*-(3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ)フェニル、*p*-ジメチルアミノ-フェニル、3-ニトロ-4-Cl-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-フェニルまたは

【 0 0 2 4 】

【化 3 5】



【 0 0 2 5 】

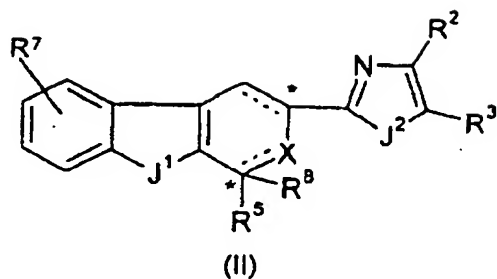
であり；

R<sup>6</sup>がHで；そしてR<sup>7</sup>がHである。

他の態様では、本発明は式（ I I ）の化合物、

【 0 0 2 6 】

【化 3 6】



【 0 0 2 7 】

式（ I I ）の該化合物のラセミーアセテレオマー混合物および光学異性体、その薬剂的に受容しうる塩もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの薬剂的に受容しうる塩を対象とし、

式中

— — — は任意の結合であり；

J<sup>1</sup>はN—R<sup>6</sup>またはSであり；J<sup>2</sup>はN—R<sup>1</sup>、OまたはSであり；

XはNまたはN—R<sup>4</sup>で、任意の結合が両方存在する場合XはN、任意の結合が存在しない場合XはN—R<sup>4</sup>であり；

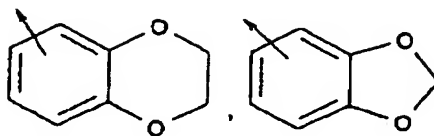
R<sup>1</sup>はH、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—C(O)—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—Z<sup>1</sup>、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—Z<sup>1</sup>、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—Z<sup>1</sup>または(C<sub>6</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—C(O)—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

$_m-Z^3$ であり；

$Z^1$ は、 $(C_1-C_{12})$  アルキル、ベンゾ [b] チオフェン、フェニル、ナフチル、  
ベンゾ [b] フラニル、チオフェン、イソオキサゾリル、インドリル、

【 0 0 2 8 】

【 化 3 7 】

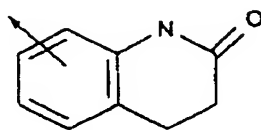


【 0 0 2 9 】

および

【 0 0 3 0 】

【 化 3 8 】



【 0 0 3 1 】

からなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^2$ は  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $(C_6-C_6)$  アルキル- $C(O)-O-Z^5$ 、  
 $(C_6-C_6)$  アルキル- $C(O)-NH-(CH_2)_m-Z^3$ または置換されてい  
てもよいフェニル；

$Z^5$ はH、 $(C_1-C_{12})$  アルキルまたは  $(CH_2)_m$ -アリール；

$Z^3$ はアミノ、 $(C_1-C_{12})$  アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$  アル  
キルアミノ、 $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$ -フェニル、 $-NH-C(O)-$   
 $O-(CH_2)_m-(C_1-C_6)$  アルキル、またはフェニル、イミダゾリル、ピ  
リジニルおよびモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、  
フラニルならびにチオフェンからなる群より選択される置換されていてもよい部  
分であり；

$R^3$ はH、 $(C_1-C_6)$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルであり；

$R^4$ はH、 $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ 、 $C(=O)X^2$ または $X^2$ であり；

YはOまたはSであり；

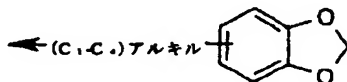
$X^2$ はHまたは $-(CH_2)_n-Y^1-X^3$ であり；

$X^3$ はHまたは $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、N、N-ジ- $(C_1-C_{12})$ アルキルアミノ、 $-CH-$ ジ- $(C_1-C_{12})$ アルコキシもしくはフェニルからなる群より選択される置換されていてもよい部分であり；

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、H、 $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n-Y^1-(CH_2)_m$ -フェニル- $(X^1)$ 、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_3-C_{12})$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_1-C_{12})$ アルキル-S-S- $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(CH_2)_n-(C_1-C_{12})$ アルケニルならびにフェニル、フラニル、チオフェン、ピロリル、ピリジニルおよび

【0032】

【化39】



【0033】

からなる群より選択される置換されていてもよい部分からなる群より独立して選択され、 $R^5$ および $R^6$ は両方が同時にHになることはなく；

または、 $R^5$ および $R^6$ はこれらが結合する炭素原子と一緒になって

【0034】

【化40】

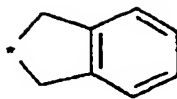


【0035】

、スピロ $(C_4-C_{12})$ シクロアルキル、

【0036】

【化 4 1】



【 0 0 3 7 】

または

【 0 0 3 8 】

【化 4 2】



【 0 0 3 9 】

を形成し；

Y<sup>1</sup>はO、S、NHまたは結合であり；

Aは結合、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(S)NH-$ 、  
または $-SO_2-$ であり；

Bは結合または $-(CH_2)_q-$ （qは1～6の整数）であり；

J<sup>2</sup>はH、 $(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されて  
いてもよいヘテロアリールまたは $N(R^9R^{10})$ であり、ここでR<sup>9</sup>ならびにR<sup>10</sup>  
はそれぞれ、 $(C_1-C_6)$ アルキルおよび置換されていてもよいフェニルからな  
る群より独立して選択されるか、またはR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はこれらが結合する窒素  
と一緒にあってR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が結合する窒素原子を含む5～8員環を形成し、  
該環の構成物（ring members）の1種は所望により酸素原子またはNR<sup>11</sup>であつ  
てもよく、ここでR<sup>11</sup>は $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ アル  
キル、 $-C(O)-N(V^1V^2)$ 、 $-C(S)-N(V^1V^2)$ 、または置換され  
ていてもよいフェニル- $(C_6-C_6)$ アルキルであり、V<sup>1</sup>およびV<sup>2</sup>はそれぞ  
れ独立してH、 $(C_1-C_6)$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニル-  
 $(C_6-C_6)$ アルキルであり；

R<sup>6</sup>はHまたは $SO_2$ -フェニルであり；R<sup>7</sup>はH、Cl、F、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CN、N<sub>3</sub>、

$-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $-\text{S}-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-\text{ジー}((\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル) および  $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル  $-(\text{X}^1)$  で；ここで置換されていてもよい部分または置換されていてもよいフェニルは、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $-\text{S}-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{フェニル}-(\text{X}^1)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-\text{ジー}((\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル) および  $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル  $-(\text{X}^1)$  からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 種または複数の置換基で置換されていてもよく；

各場合の  $\text{X}^1$  は水素、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルコキシ、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{アミノ}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-\text{ジー}((\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{フェニル}$  および  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$  シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

各場合の  $m$  は独立して 0 または 1 ～ 6 の整数であり；そして

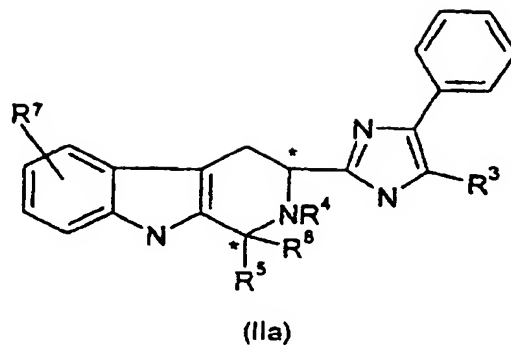
各場合の  $n$  は独立して 1 ～ 5 の整数である。

#### 【 0 0 4 0 】

式 ( I I ) の化合物の好ましい化合物群は式 ( I I a ) を有する化合物であり

#### 【 0 0 4 1 】

#### 【 化 4 3 】



## 【 0 0 4 2 】

式中、 $R^3$ はHまたはメチルであり；

$R^4$ はHまたはメチルであり；

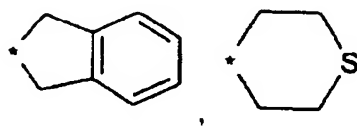
$R^5$ はH、メチル、エチル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；

$R^6$ はエチル、ブチル、ペンチル、ヘキシルまたはシクロヘキシルであり；

あるいは $R^5$ および $R^6$ はこれらが結合する炭素と一緒になってスピロシクロヘキシル、スピロシクロヘプチル、スピロアダマンチル、

## 【 0 0 4 3 】

## 【 化 4 4 】

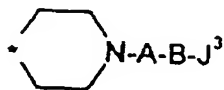


## 【 0 0 4 4 】

または

## 【 0 0 4 5 】

## 【 化 4 5 】



## 【 0 0 4 6 】

を形成し；ここでAは結合または $-C(O)O-$ であり；Bは結合、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ であり； $J^3$ はHまたはフェニルであり；そして

$R^7$ はH、Me、F、Cl、OH、 $-O-$ メチルまたは $-O-CH_2-$ フェニルで



ある。

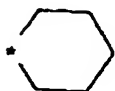
【 0 0 4 7 】

式 ( 1 1 a ) のより好ましい化合物群は以下のような化合物であり、ここで：

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ は一緒に

【 0 0 4 8 】

【 化 4 6 】



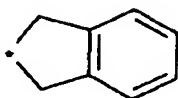
【 0 0 4 9 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ と一緒に

【 0 0 5 0 】

【 化 4 7 】



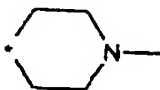
【 0 0 5 1 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素で、 $R^5$ および $R^6$ と一緒に

【 0 0 5 2 】

【 化 4 8 】



【 0 0 5 3 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素で、 $R^5$ および $R^6$ と一緒に

【 0 0 5 4 】

【 化 4 9 】



【 0 0 5 5 】

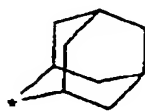
であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup> がメチルであり、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒に

【 0 0 5 6 】

【 化 5 0 】



【 0 0 5 7 】

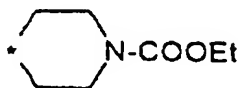
であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup> が 6-O-CH<sub>2</sub>-フェニルであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置および R 配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒に

【 0 0 5 8 】

【 化 5 1 】



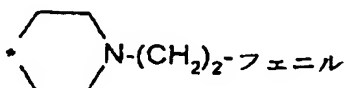
【 0 0 5 9 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒に

【 0 0 6 0 】

【 化 5 2 】



## 【 0 0 6 1 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  がメチルであり、 $R^6$  および  $R^7$  がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ水素であり、 $R^7$  は 7-フルオロであり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ n-ペンチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ n-ヘキシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  が水素であり、 $R^6$  が S 配置にあるヘキシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  が一緒に

## 【 0 0 6 2 】

【化 5 3】



## 【 0 0 6 3 】

であり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれエチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ n-ペンチルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^7$  がそれぞれ水素であり、 $R^5$  がメチルであり、 $R^6$  がシクロヘ

キシルであり、そしてイミダゾリルが R 配置にある；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が7-フルオロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メトキシであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-ヒドロキシであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-フルオロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルはS配置とR配置のラセミ混合物か、またはその塩酸塩である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が8-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-メチルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ペンチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup>が6-クロロであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である。

#### 【 0 0 6 4 】

式 ( I I a ) のさらに好ましい化合物群は、

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり、R<sup>5</sup>が水素であり、R<sup>6</sup>がS配置にあるヘキシルであり、そしてイミダゾリルがR配置にあるか、またはそのフマル酸

塩である；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にあるか、またはそのフマル酸塩である；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ と一緒に

【0065】

【化54】



【0066】

であり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれエチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ペンチルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり、 $R^5$ がメチルであり、 $R^6$ がシクロヘキシルであり、そしてイミダゾリルがR配置にある；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が6-メチルであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が7-フルオロであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が6-メトキシであり、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれn-ブチルであり、そしてイミダゾリルがS配置とR配置のラセミ混合物である；

$R^3$ および $R^4$ がそれぞれ水素であり、 $R^7$ が6-ヒドロキシであり、 $R^5$ および $R^6$

<sup>5</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup> が 6-フルオロであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルは S 配置と R 配置のラセミ混合物か、またはその塩酸塩である；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup> が 8-メチルであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup> が 6-メチルであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ペンチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である；ならびに

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ水素であり、R<sup>7</sup> が 6-クロロであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ n-ブチルであり、そしてイミダゾリルが S 配置と R 配置のラセミ混合物である、

ことからなる群より選択される化合物である。

#### 【 0 0 6 7 】

他の態様において本発明は、上記で定義したように、式 ( I ) もしくは式 ( I I ) の化合物の 1 種または複数を含む薬剤組成物あるいは薬剤的に受容しうるその塩、および薬剤的に受容しうる担体を対象とする。

#### 【 0 0 6 8 】

また別の態様において本発明は、アゴニスト作用を必要とする被験者において 1 種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアゴニスト作用を誘発する方法を対象とし、この方法は上記の式 ( I ) もしくは ( I I ) の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

#### 【 0 0 6 9 】

さらに別の態様において本発明は、アンタゴニスト作用を必要とする被験者において 1 種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体からアンタゴニスト作用を誘発する方法を対象とし、この方法は上記の式 ( I ) もしくは ( I I ) の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

## 【 0 0 7 0 】

その他の態様において本発明は、ソマトスタチンサブタイプ受容体の結合を必要とする被験者において1種または複数のソマトスタチンサブタイプ受容体を結合する方法を対象とし、この方法は上記の式( I )もしくは( I I )の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

## 【 0 0 7 1 】

さらに他の態様において本発明は、先端巨大症、再狭窄、クローン病、全身性皮膚硬化症、膵臓の外面および内面における偽性のう胞と腹水、VIP産生腫瘍、ネシドブラストシス(nesidoblastosis)、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、下痢、AIDSに関連する下痢、化学療法に関連する下痢、皮膚硬化症、過敏腸管症候群、膵臓炎、小腸閉塞症、食道還流、十二指腸還流、クッシング症候群、性腺刺激ホルモン(gonadotropinoma)、上皮小体機能抗進症、グレーヴス病、糖尿病性神経障害、パジェット病、多くの胞性卵巣疾患、がん、がんに関連する悪液質、低血圧症、食後低血圧症、パニック発作、GHを分泌する腺腫ならびにTSHを分泌する腺腫の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を対象とし、この方法は上記の式( I )もしくは( I I )の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の他の態様は、真性糖尿病、高脂質血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管障害、増殖性網膜症、あけぼの現象および腎症の治療；胃酸分泌（より詳細には消化性潰瘍）、腸皮フィステルおよび膵皮フィステル、ダンピング症候群、水様下痢症候群、急性または慢性の膵臓炎ならびに胃腸ホルモンを分泌する腫瘍の抑制、脈管形成阻害、関節炎などの炎症性疾患、慢性同種移植片拒絶反応、血管形成の治療、ならびに移植血管出血および胃腸管出血の予防を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は上記の式( I )もしくは( I I )の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

## 【 0 0 7 3 】

また他の態様において本発明は、ヘリコバクターピロリの増殖阻害を必要とする被験者においてこれを抑制する方法を提供し、この方法は上記の式 ( I ) もしくは ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 7 4 】

さらに他の態様において本発明は、ナトリウムチャンネルの遮断を必要とする被験者においてこれを遮断する方法を提供し、この方法は式 ( I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 7 5 】

さらに他の態様において本発明は、ナトリウムチャンネルの遮断を必要とする被験者においてこれを遮断する方法を提供し、この方法は式 ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 7 6 】

さらに他の態様において本発明は、神経障害性の痛みの緩和を必要とする被験者においてこれを緩和する方法を提供し、この方法は式 ( I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 7 7 】

さらに他の態様において本発明は、神経障害性の痛みの緩和を必要とする被験者においてこれを緩和する方法を提供し、この方法は式 ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 7 8 】

さらに他の態様において本発明は、局所麻酔薬として用いるための薬剤組成物を提供し、この組成物は式 ( I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および所望により薬剂的に受容しうる希釈剤を含む。

【 0 0 7 9 】

さらに他の態様において本発明は、局所麻酔薬として用いるための薬剤組成物を提供し、この組成物は式 ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩、および所望により薬剂的に受容しうる希釈剤を含む。

【 0 0 8 0 】



さらに他の態様において本発明は、発症因子におけるグルタミン酸放出に関するあらゆる病状、障害または臨床状態の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式 ( I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。該方法の好ましい方法は、病状、障害または臨床状態が、精神障害、ホルモン性状態、代謝により誘発された脳外傷、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、肝不全に関連する肝性脳症、嘔吐、けい性、てんかん、耳鳴り、痛み、ならびに薬剤の乱用および禁断からなる群より選択される場合である。

【 0 0 8 1 】

さらに他の態様において本発明は、発症因子におけるグルタミン酸放出に関するあらゆる病状、障害または臨床状態の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式 ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。該方法の好ましい方法は、病状、障害または臨床状態が、精神障害、ホルモン性状態、代謝により誘発された脳外傷、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、肝不全に関連する肝性脳症、嘔吐、けい性、てんかん、耳鳴り、痛み、ならびに薬剤の乱用および禁断からなる群より選択される場合である。

【 0 0 8 2 】

さらに他の態様において本発明は、神経の損傷に関するあらゆる病状の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式 ( I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。該方法の好ましい方法は、病状が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ウィルス ( H I V を含む ) により誘発される神経変性、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、核上性眼筋麻痺、オリーブ橋小脳萎縮症 ( O P C A ) 、ならびに環境上および外因性の神経毒の作用からなる群より選択される場合である。

【 0 0 8 3 】

さらに他の態様において本発明は、神経の損傷に関するあらゆる病状の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式 ( I I ) の化合物または薬剂的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。該

方法の好ましい方法は、病状が、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ウィルス（H I Vを含む）により誘発される神経変性、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、核上性眼筋麻痺、オリブ橋小脳萎縮症（O P C A）、ならびに環境上および外因性の神経毒の作用からなる群より選択される場合である。

【 0 0 8 4 】

さらに他の態様において本発明は、不整脈の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式（ I ）の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 8 5 】

さらに他の態様において本発明は、不整脈の治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は式（ I I ）の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 8 6 】

さらに他の態様において本発明は、てんかんの治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は請求項 1 に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

【 0 0 8 7 】

さらに他の態様において本発明は、てんかんの治療を必要とする被験者においてこれを治療する方法を提供し、この方法は請求項 1 2 に記載の化合物または薬剤的に受容しうるその塩を該被験者に投与することを含む。

発明の詳細な説明

本発明に記載されているある種の置換基は、互いにまたは化合物中のヘテロ原子と結合したときに化学的安定性を低下させた可能性があることを、当分野の技術者なら理解するであろう。化学的安定性が低下したこのような化合物は好ましくない。

【 0 0 8 8 】

一般的に、式（ I ）および（ I I ）の化合物は、化合物を生成するために化学分野で知られている方法を含む方法により製造することができる。式（ I ）および（ I I ）の化合物の製造方法の一部は、本発明の他の特徴として提供され、以

下の反応スキームおよび実施例により例示される。

【 0 0 8 9 】

本開示で引用した参考文献および特許はすべて、参考として本明細書中で援用する。

上記構造式および本出願書類において、以下の用語は、特記しない限り示した意味を有する：

アルキル基は、直線状または枝分かれした配置にあり指定された長さであるアルキル基を含むものとする。そのようなアルキル基の代表例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどである。

【 0 0 9 0 】

C-アルキルという定義が定義に現れる場合、それは1個の共有結合を意味する。

上記のアルコキシ基は、直線状または枝分かれした配置にあり指定された長さであるアルコキシ基を含むものとする。そのようなアルコキシ基の代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシなどである。

【 0 0 9 1 】

ハロゲンまたはハロという用語は、ハロゲン原子のフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むものとする。

シクロアルキルという用語は、当分野の技術者に知られており、所望により二重結合または三重結合を有する、指定の炭素数のモノシクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシルなど）、ビシクロアルキル（例えばビシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエンなど）またはトリシクロアルキル基（例えばアダマンチルなど）を含むものとする。

【 0 0 9 2 】

アリールという用語は当分野で知られている芳香環を含むものとし、これは単環式、二環式または三環式（フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルおよ

びアントラセンなど)であってもよい。

【 0 0 9 3 】

ヘテロ環という用語は、1個または複数のヘテロ原子(酸素、窒素および/または硫黄など)を有する単環式、二環式および三環式系を含む。環系は、芳香族(例えばピリジン、インドール、キノリン、ピリミジン、チオフェン(チエニルとしても知られている)、フラン、ベンゾチオフェン、テトラゾール、ジヒドロインドール、インダゾール、N-ホルミルインドール、ベンゾイミダゾール、チアゾール、およびチアジアゾールなど)であってもよい。環系は、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリンなど非芳香族であってもよい。

【 0 0 9 4 】

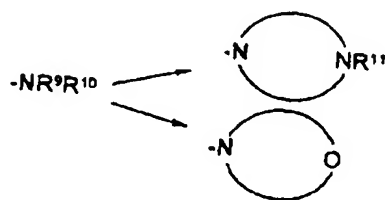
請求項にある以下の記載:

“R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はこれらが結合する窒素と一緒にあって、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が結合する窒素原子を含む5～8員環を形成し、該環の構成物の1種は所望により酸素原子またはNR<sup>11</sup>であってもよく、ここでR<sup>11</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-C(S)-NH<sub>2</sub>、-C(S)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(S)-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、または置換されていてもよいフェニル-(C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル”

は、結果的に以下のタイプの部分を意味し:

【 0 0 9 5 】

【 化 5 5 】



【 0 0 9 6 】

ここでR<sup>11</sup>は上記のように定義され、弧は環を構成する炭素を表す(ただし、弧の対称性は、必ずしも炭素数が同一であることを示すものではない)。

本発明に記載するヘテロ原子含有置換基の組み合わせの一部は、生理学的条件下での安定性に劣る化合物を定義することを、通常の化学者なら理解するであろう。したがって、そのような化合物はあまり好ましくない。

【 0 0 9 7 】

本明細書中に用いる化学構造から矢印が出ている場合、矢印は結合部分を示す。例えば、

【 0 0 9 8 】

【化 5 6】

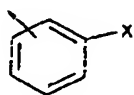


【 0 0 9 9 】

のような構造はペンチル基である。矢印が環式部分を貫通している場合、矢印は環状部分があらゆる結合可能な点で結合することができることを示し、例えば

【 0 1 0 0 】

【化 5 7】

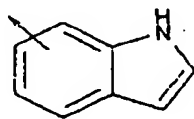


【 0 1 0 1 】

は、フェニルがオルト、メタまたはパラ位でX基と結合できることを意味する。矢印が二環式部分または三環式部分を貫通している場合、矢印は二環式環または三環式環がすべての環のあらゆる結合可能な点で結合することができることを示し、例えば

【 0 1 0 2 】

【化 5 8】



【 0 1 0 3 】

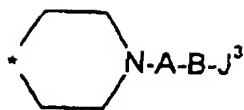
は、インドールが環のフェニル部分または窒素含有環部分を貫通して結合するこ

とを意味する。

式 ( I I ) の定義において、 $R^5$  および  $R^6$  がこれらが結合する炭素原子と一緒に選択される場合は、例えば

【 0 1 0 4 】

【化 5 9】



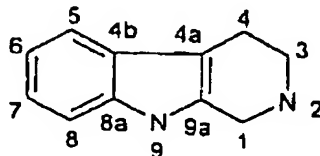
【 0 1 0 5 】

と定義され、環中の★はこれが  $R^5$  および  $R^6$  が結合する炭素原子であり、したがってスピロ化合物を形成していることを示す。

以下のコア構造を有する本発明の化合物には、以下のスキームにしたがって数字を付ける：

【 0 1 0 6 】

【化 6 0】



【 0 1 0 7 】

“治療”は、ほ乳類、特にヒトの状態に対するあらゆる治療を意味し、

( i ) 疾患に罹患しやすくされていてもよいが、まだ罹患していると診断されていない被験者において該疾患が発病することを予防し；

( i i ) 該状態を抑制する、すなわちその発現を阻止し；

( i i i ) 該状態を緩和する、すなわち痛みの症状を緩和することを含む。

【 0 1 0 8 】

“被験者”という用語は、本発明の化合物の受容者、好ましくはほ乳類およびもっとも好ましくはヒトを意味する。

“ナトリウムチャンネル遮断薬の投与により治療可能な疾患状態”は、当分野において通常ナトリウムチャンネル遮断薬を用いて有効に治療されることが一般的に認められているあらゆる疾患状態、ならびにわれわれの発明の特殊なナトリウムチャンネル遮断薬（式（I）または（II）の化合物）により有効に治療されることが判明した疾患状態を包含するものとする。このような疾患状態は、末梢神経障害（三叉神経痛、治療後の神経痛、糖尿病性神経障害、舌咽頭神経痛（glossopharyngeal neuralgia）、腰部および頸部の神経根障害、反射性交換神経性ジストロフィーならびにカウザルギーなど）、および転移性湿潤、有痛脂肪症および灼熱痛に続く神経障害など；ならびに卒中発作、視床損傷および多発性硬化症に続く中枢痛状態であるが、これに限定されない。

【0109】

“治療に有効な量”は、上記のように、治療を必要とするほ乳類に投与したときに、効果的な治療をもたらすのに十分な、式（I）もしくは（II）または薬剤的に受容しうるその塩の量をさす。治療に有効な量は、試験を受ける被験者および疾患状態、痛みの程度ならびに投与方法により異なり、当業者が機械的に決定することができる。“治療に有効な量”という用語は、本発明の方法で投与される化合物の量に事実上含まれるか、または該化合物が本発明の薬剤組成物の成分である場合を言外に含んでいる。

【0110】

本発明の化合物は、上記の構造式（I）および（II）で星印を付したように、少なくとも1個の不斉中心を有する。分子のさまざまな置換基の性質によっては、分子にさらに別の不斉中心が存在していてもよい。このような各不斉中心により2種の光学異性体が生成し、そのような光学異性体をすべて（分離した、純粋または部分的に精製した光学異性体、およびそのラセミ混合物またはジアステレオマー混合物）本発明の範囲に含むものとする。

【0111】

通常、本化合物は、薬剤的に受容しうる酸を添加したその塩（無機酸および有機酸を用いて誘導した塩など）の形で単離することができる。そのような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、

D-酒石酸、L-酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸などである。さらに、カルボキシのような酸性官能基を含むある種の化合物は、有機塩基からと同様に無機塩の形でも単離することができ、このとき対イオンはナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムなどから選択することができる。

#### 【 0 1 1 2 】

薬剂的に受容しうる塩は、式 ( I ) または ( I I ) の化合物を約 1 当量とり、これを所望の塩に相応する適切な約 1 当量の酸と接触させることにより生成する。得られた塩を後処理および単離することは、当分野の技術者に周知のことである。

#### 【 0 1 1 3 】

当分野で知られているように、ソマトスタチンのアゴニストおよびアンタゴニストは、さまざまな医学的状態および疾患 ( H . ピロリの増殖阻害、先端巨大症、再狭窄、クローン病、全身性皮膚硬化症、膵臓の外面および内面における偽性のう胞と腹水、VIP 産生腫瘍、ネシドプラストシス、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、下痢、A I D S に関連する下痢、化学療法に関連する下痢、皮膚硬化症、過敏腸管症候群、膵臓炎、小腸閉塞症、食道還流、十二指腸還流など) ならびに内分泌学的疾患および／または状態 ( クッシング症候群、性腺刺激ホルモン、上皮小体機能抗進症、グレーブス病、糖尿病性神経障害、パジェット病、および多のう胞性卵巣疾患) の治療；さまざまなタイプのがん ( 甲状腺がん、肝がん、白血病、髄膜腫など) およびがんに関連する状態 ( 悪液質など) の治療；低血圧症 ( 起立性低血圧症、食後低血圧症など) およびパニック発作などの状態の治療；GH を分泌する腺腫 ( 先端巨大症) ならびに T S H を分泌する腺腫に有用である。タイプ 5 ではなくタイプ 2 のサブタイプ受容体の活性化は、プロラクチンを分泌する腺腫の治療に関連づけられてきた。ソマトスタチンサブタイプの活性化に関連する他の指標には、インスリンおよび／またはグルカゴンの阻害 ( より詳細には真性糖尿病) 、高脂質血症、インスリン非感受性、X 症候群、脈管障害、増殖性網膜症、あけぼの現象および腎症；胃酸分泌の阻害 ( より詳細には消化性潰瘍) 、腸皮フィステルおよび膵皮フィステル、ダンピング症候群、水様下痢症候群、急性または慢性の膵臓炎ならびに



胃腸ホルモンを分泌する腫瘍；脈管形成阻害、関節炎などの炎症性疾患の治療；慢性同種移植片拒絶反応；血管形成；移植血管出血および胃腸管出血の予防）がある。また、ソマトスタチンアゴニストを、患者の体重を減量するために用いることができる。したがって、本発明の化合物は、上記の方法に有用である。

#### 【 0 1 1 4 】

したがって、本発明の範囲には、活性成分として式（I）または（I I）の化合物の少なくとも1種と薬剂的に受容しうる担体を含む薬剤組成物が含まれる。

本発明の化合物は、経口投与、非経口投与（例えば筋肉内注射、腹腔内注入、静脈内注射もしくは皮下注射、または埋め込み）、鼻・膣・直腸・舌下からの投与または局所投与をすることができ、これを薬剂的に受容しうる担体と調合して各投与経路に適した剤型を得ることができる。

#### 【 0 1 1 5 】

経口投与用の固体状剤型には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒などがある。このような固体状剤型では、活性化合物を少なくとも1種の薬剂的に受容しうる担体（スクロース、ラクトース、またはデンプン）と混合する。このような剤型は、日常的な操作（normal practice）として、そのような不活性希釈剤に加え他の物質（例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤）を含んでもよい。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤型に緩衝剤が含まれていてもよい。錠剤および丸剤にはさらに、腸溶コーティングを施してもよい。

#### 【 0 1 1 6 】

経口投与用の液状剤型には、薬剂的に受容しうる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ剤、当分野で一般的に用いられる不活性希釈剤（水など）を含むエリキシル剤などがある。このような不活性希釈剤の他に、組成物はアジュバント（湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤および香料など）を含んでもよい。

#### 【 0 1 1 7 】

本発明に従った非経口投与用製剤は、滅菌した水性もしくは非水性の溶液、懸濁液、または乳濁液を含む。非水性溶液または賦形剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（オリーブ油およびトウモロコシ油など）、ゼラチン、および注入可能な有機エステル（オレイン酸エチルなど）である。

。このような剤型は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントを含んでいてもよい。これらは、例えば細菌濾過器 (bacteria-retaining filter) を通す濾過するか、組成物に滅菌剤を組み入れるか、組成物に放射線を照射するか、または組成物を加熱することにより滅菌することができる。これらはまた、使用する直前に滅菌水または他の滅菌した注入可能な媒質に溶解することができる滅菌固体状組成物の形状で製造してもよい。

#### 【 0 1 1 8 】

直腸または膣から投与するための好ましい組成物は坐剤であり、これは活性物質の他に賦形剤 (コカバターまたは坐剤用ワックスなど) を含んでいてもよい。

鼻または舌下から投与するための組成物もまた、当分野で周知の標準的賦形剤を用いて調剤する。

#### 【 0 1 1 9 】

さらに、本発明の式 ( I ) または ( I I ) の化合物は、以下の特許に記載されているような持続放出性組成物として投与することができる。米国特許第 5, 672, 659 号には、生物活性剤 (bioactive agent) およびポリエステルを含む持続放出性組成物について記載されている。米国特許第 5, 595, 760 号には、ゲル化しうる形状の生物活性剤を含む持続放出性組成物について記載されている。1997 年 9 月 9 日出願の米国特許出願第 08/929, 363 号には、生物活性剤およびキトサンを含む高分子持続性放出組成物について記載されている。1996 年 11 月 1 日出願の米国特許出願第 08/740, 778 号には、生物活性剤およびシクロデキストリンを含む持続性放出組成物について記載されている。1998 年 1 月 29 日出願の米国特許出願第 09/015, 394 号には、生物活性剤の吸収性持続性放出組成物について記載されている。前記特許および特許出願の記載を、本明細書中で参考として援用する。

#### 【 0 1 2 0 】

一般的に、本発明の組成物に含まれる本発明の式 ( I ) または ( I I ) の化合物の有効量はさまざまであってよい；しかし、活性成分の量は、適切な剤型が得られるような量でなければならない。選択される投与量は、所望の治療効果、投与経路、および治療期間に依存し、これらすべては当業者に周知の範囲内にある

。通常、ヒトおよびほ乳類など他の動物には、1日に体重1kgあたり0.0001～100mgの量で投与される。

#### 【0121】

好ましい投与量は1日に体重1kgあたり0.01～10.0mgであり、これを1回でまたは複数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は、以下のアッセイに従いソマトスタチンサブタイプ受容体との結合能について評価することができ、実際に評価した。

ヒトソマトスタチンサブタイプ受容体結合試験：

ヒトソマトスタチンサブタイプ受容体1～5（それぞれsst<sub>1</sub>、sst<sub>2</sub>、sst<sub>3</sub>、sst<sub>4</sub>およびsst<sub>5</sub>）に対する化合物の親和性を、<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>SRIF-14のCHO-K1トランスフェクト細胞との結合阻害を測定することにより決定する。

#### 【0122】

ヒトsst<sub>1</sub>受容体遺伝子をゲノム断片としてクローニングした。100bpの5'-未翻訳領域を含む1.5Kb PstI-XmnIセグメント、1.17Kbの完全にコードしている領域、および230bpの3'-未翻訳領域を、BglIIリンカーを加えることにより変性した。得られるDNA断片をpCMV-81のBamHI部位にサブクローニングし、ほ乳類発現プラスミド（Graeme Bell博士、Univ. Chicago提供）を産生した。sst<sub>1</sub>受容体を安定的に発現させるクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈法（1）を用いてCHO-K1細胞（ATCC）にトランスフェクトすることにより得た。プラスミドpRSV-neo（ATCC）は、選択可能なマーカーとして含まれた。クローン細胞系を0.5mg/mlのG418（Gibco）を含むRPMI 1640培地中で選択し、環のクローニングを行い、培養中に増殖させた。

#### 【0123】

1.7Kb BamHI-HindIIIゲノムDNA断片として単離し、プラスミドベクターpGEM3Z（Promega）にサブクローニングしたヒトsst<sub>2</sub>ソマトスタチン受容体遺伝子は、G. Bell博士（Univ. of Chicago）が快く提供してくれた。ほ乳類細胞発現ベクターは、1.7Kb BamHI-HindIII

I断片をプラスミドpCMV5の適合制限 (compatible restriction) エンドヌクレアーゼ部位に挿入することにより作製する。クローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈法を用いてCHO-K1細胞にトランスフェクトすることにより得る。プラスミドpRSV-neoは、選択可能なマーカーとして含まれる。

#### 【 0 1 2 4 】

ヒトsst<sub>4</sub>をゲノム断片で単離した。完全にコードする配列は2.4Kb BamHI-HindIII断片内に含まれた。2.0Kb NcoI-HindIII断片の末端を修飾してEcoRIリンカーを加えた後、これをpCMVベクターのEcoRI部位に挿入することにより、ほ乳類発現プラスミドpCMV-h3を作製した。sst<sub>4</sub>受容体を安定的に発現させるクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈法を用いてCHO-K1細胞(ATCC)にトランスフェクトすることにより得た。プラスミドpRSV-neo(ATCC)は、選択可能なマーカーとして含まれた。クローン細胞系を0.5mg/mlのG418(Gibco)を含むRPMI 1640培地中で選択し、環のクローニングを行い、培養中に増殖させた。

#### 【 0 1 2 5 】

ヒトsst<sub>4</sub>受容体発現プラスミドpCMV-HXを、Graeme Bell博士(Univ. Chicago)より入手した。該ベクターは、ヒトsst<sub>4</sub>をコードする1.4Kb NheI-NheIゲノム断片、456bpの5'-非翻訳領域および200bpの3'-非翻訳領域を含み、これをPCMV-HXのXbaI/EcoRI部位にクローニングする。sst<sub>4</sub>受容体を安定的に発現させるクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈法を用いてCHO-K1細胞(ATCC)にトランスフェクトすることにより得た。プラスミドpRSV-neo(ATCC)は、選択可能なマーカーとして含まれた。クローン細胞系を0.5mg/mlのG418(Gibco)を含むRPMI 1640培地中で選択し、環のクローニングを行い、培養中に増殖させた。

#### 【 0 1 2 6 】

ヒトsst<sub>4</sub>遺伝子は、λゲノムクローンを鋳型として用いたPCRにより得られる。Graeme Bell博士(Univ. Chicago)は、これを快く提供してくれた。

得られる1.2 K b P C R断片は、21塩基対の5'-非翻訳領域、完全コード領域、および55 b pの3'-非翻訳領域を含んでいた。該クローンをプラスミドp B S S K (+)のE c o R I部位に挿入した。該挿入物は、p C V M 5は乳類発現ベクターにサブクローニングするために、1.2 K b H i n d I I I -X b a I断片として回収した。S S T<sub>1</sub>受容体を安定的に発現させるクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈法を用いてC H O - K 1細胞 (ATCC) にトランスフェクトすることにより得た。プラスミドp R S V - n e o (ATCC)は、選択可能なマーカーとして含まれた。クローン細胞系を0.5 m g / m lのG 4 1 8 (Gibco)を含むR P M I 1 6 4 0培地中で選択し、環のクローニングを行い、培養中に増殖させた。

#### 【 0 1 2 7 】

ヒトs s t受容体の1種を安定的に発現させるC H O - K 1細胞は、10%ウシ胎仔血清と0.4 m g / m lゲネチシン (geneticin)を含むR P M I 1 6 4 0中で増殖させる。細胞を0.5 m M E D T Aを用いて収集し、500 g、約4℃で約5分間遠心分離する。ペレットを50 m Mトリス (p H 7.4)に再び懸濁させ、500 g、約4℃で約5分間遠心分離する。細胞を音波処理により溶解し、39000 g、約4℃で約10分間遠心分離する。ペレットを同じ緩衝液に再び懸濁させ、50000 g、約4℃で約10分間遠心分離し、得られたペレットの膜を-80℃で保管する。

#### 【 0 1 2 8 】

[<sup>125</sup>I-Ty r<sup>11</sup>] S R I F - 1 4の競合阻害実験を、ポリプロピレン製96ウェルプレート中で2回行う。50 m M H E P E S (p H 7.4)、0.2% B S A、5 m M M g C l<sub>2</sub>、200 K I U / m l トラシロール (Trasylo l)、0.02 m g / m lバシトラシンおよび0.02 m g / m lフェニルメチルスルホンフルオリド中で、細胞膜 (1ウェルあたりタンパク質10 μ g)を[<sup>125</sup>I-Ty r<sup>11</sup>] S R I F - 1 4 (0.05 n M)とともに約37℃で約60分間インキュベートする。

#### 【 0 1 2 9 】

遊離した [<sup>125</sup>I-Ty r<sup>11</sup>] S R I F - 1 4からの結合を、F i t e r m a

t e 196 (Packard) 細胞採取装置を用いて、0.1%ポリエチレンイミン (P. E. I.) に予め浸しておいたGF/Cガラス繊維フィルタープレート (Unifilter、Packard) を通して迅速に濾過することにより分離する。フィルターを50mM HEPESを用いて約0~4℃で約4秒間洗浄し、Packard Top Countを用いて放射能を評価する。

#### 【0130】

特異的結合は、結合全体から非特異的結合 ( $0.1 \mu\text{M}$  SRIF-14の存在下で測定する) を減じることにより得られる。結合データをコンピューターによる非線形回帰解析 (MDL) により解析し、阻害定数 ( $K_i$ ) の値を決定する。

#### 【0131】

本発明の化合物がアゴニストであるかまたはアンタゴニストであるかを、以下のアッセイにより決定する。

機能性アッセイ: cAMP細胞内産生の阻害:

ヒトソマトスタチン (SRIF-14) サブタイプ受容体を発現させるCHO-K1細胞を、24ウェル組織培養マルチ皿 (multidishes) 内のRPMI 1640培地 (10% FCSと0.4mg/mlゲネチシンを含む) 中に播種する。培地は、実験の前日に交換する。

#### 【0132】

$10^5$ 細胞/ウェルの細胞を、0.5mM (1) 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX) を補足した0.2% BSAを含む新しいRPMI 0.5mlで2回洗浄し、約37℃で約5分間インキュベートする。

・環状AMPの産生を、1mM フォルスコリン (FSK) を約37℃で約15~30分間添加することにより促進する。

・化合物のアゴニスト作用を、FSK ( $1 \mu\text{M}$ )、SRIF-14 ( $10^{-12}\text{M}$  ~  $10^{-6}\text{M}$ ) および被験化合物 ( $10^{-10}\text{M}$  ~  $10^{-5}\text{M}$ ) を同時に加えることにより測定する。

・化合物のアンタゴニスト作用を、FSK ( $1 \mu\text{M}$ )、SRIF-14 (1~10nM) および被験化合物 ( $10^{-10}\text{M}$  ~  $10^{-5}\text{M}$ ) を同時に加えることにより

測定する。

【 0 1 3 3 】

反応培地を取り除き、200 ml の 0.1 N HCl を加える。cAMP をラジオイムノアッセイ法 (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear) を用いて測定する。

【 0 1 3 4 】

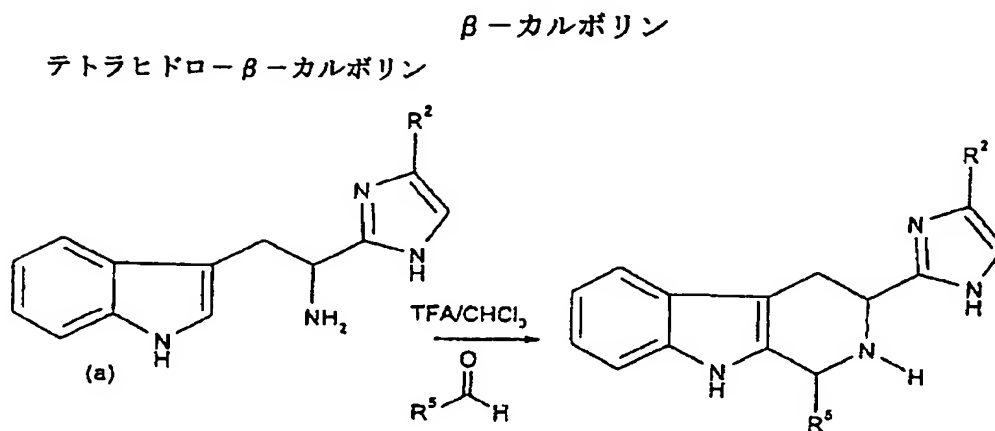
本発明の化合物は、Na チャネルの遮断活性について試験することができる。本発明の化合物は、ベラトリジン感受性ナトリウムチャネルへの結合を示す。結合手順については、例えば J. B. Brown, Journal of Neuroscience 6, 2064-2070 (1986) を参照のこと。この文献の内容を、本明細書中に参考として援用する。これらは、ラット海馬切片のプレパラートにおいてベラトリジンにより誘発されたグルタミン酸放出を遮断した。実験は、M. L. Leach et al., (Epilepsia 27, 490-497 (1986) および Stroke 24, 1063-1067 (1993) の変法に従い、外因性グルタミン酸 (exogenous glutamate) を用いて実施する。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物は、以下の手順および実施例に従い合成する。

【 0 1 3 6 】

【 化 6 1 】



【 0 1 3 7 】

一般的手順：式 (a) のアミンを、酸を使用するかまたは使用せずにプロトン性溶媒または中性溶媒中で、好ましくはクロロホルムおよび TFA 中で、約 5 ~

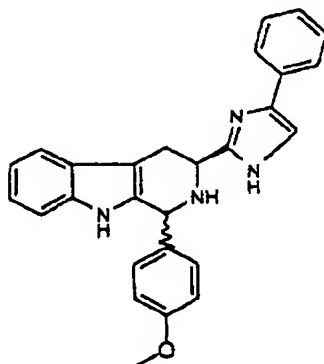
72時間、約20～80℃でアルデヒドと処理する。得られるカルボライン（ジアステレオ異性体として得られる）は、水で後処理した後にシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うか、またはアミノメチルポリスチレン樹脂などのポリマーに担持した求核剤を反応混合物に添加（余剰のアルデヒドを捕集するために）した後濾過し、続いて得られる残渣をシリカゲルパッドで迅速に精製する（AltechシリカカートリッジおよびAltechマニホールドを使用）ことにより単離することができる。

#### 実施例 1

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-3(S)-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドールのC<sub>1</sub>でのジアステレオマー混合物：

【0138】

【化62】



【0139】

2-[1(S)-アミノ-2-(3-インドール)エチル]-4-フェニル-1H-イミダゾール(100mg、1当量)のクロロホルム(0.8mL)中の溶液に、p-アニスアルデヒド(80mL、2当量)およびTFA(256mL、10当量)を連続して加えた。約20℃で約2日間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をTHF(5mL)に溶解した。アミノメチルポリスチレン樹脂(ノババイオケム、添加=1.2ミリモル/g、550mg、2当量)を加え、混合物を一晩、20℃で攪拌し、そして濾過した。次に、濾液を減圧下で濃



縮し、溶離剤として酢酸エチルを用いるシリカゲルパッド（オールテックシリカカートリッジ）での急速濾過により生成して、テトラヒドロ-β-カルボリンをジアステレオマー混合物（65：35）（収率78%）として得た。

【 0 1 4 0 】

【化63】

*NMR* (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.2 (m, 1H, NH), 7.77-6.83 (m, 15H, Harom, NH), 5.29, 5.17 (2s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.42 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.82, 3.78 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.17 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.90 (s, 1H, NH). *LC/MS*: calculated MW= 420.51, m/z= 421.05 (M+H), m/z= 419.07 (M-H).

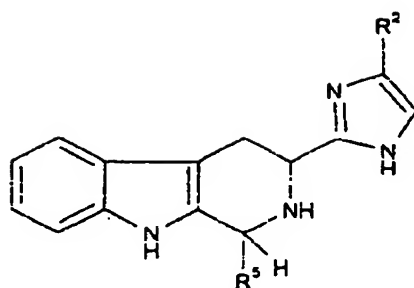
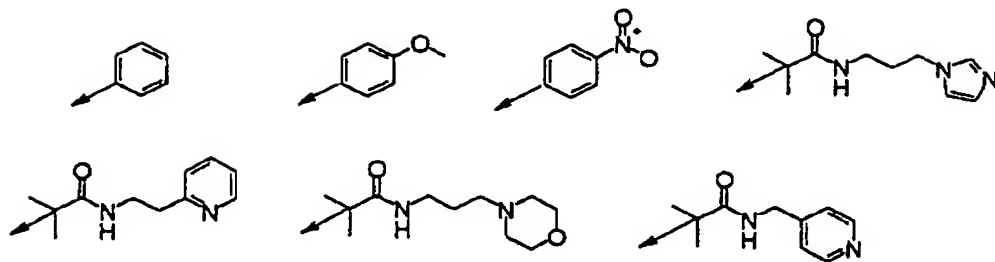
【 0 1 4 1 】

実施例 2 - 1 3 0 3

次の化合物は、商業的に得られる、または本技術分野における当業者に公知の方法で合成できる、またはここでの教示により得られる、適切な出発物質を用いて、実施例1に記載の方法と同様に製造しうる。以下に示すR<sup>2</sup>とR<sup>5</sup>との各組み合わせを合成することができ、従って、実施例の数は（R<sup>2</sup>（置換基21））（R<sup>5</sup>（置換基62））= 1302により計算することができる。

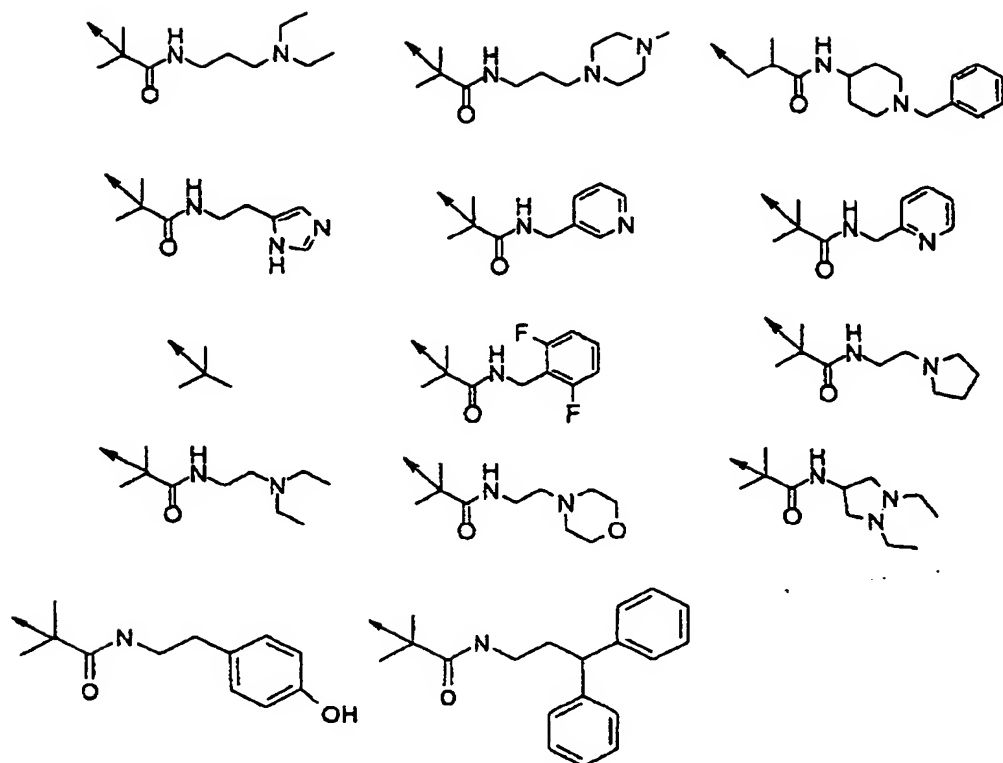
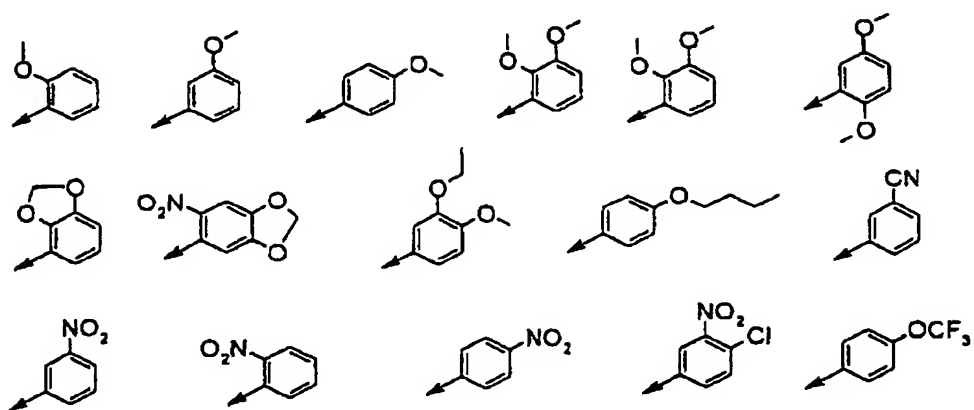
【 0 1 4 2 】

【化64】

R<sup>2</sup>:

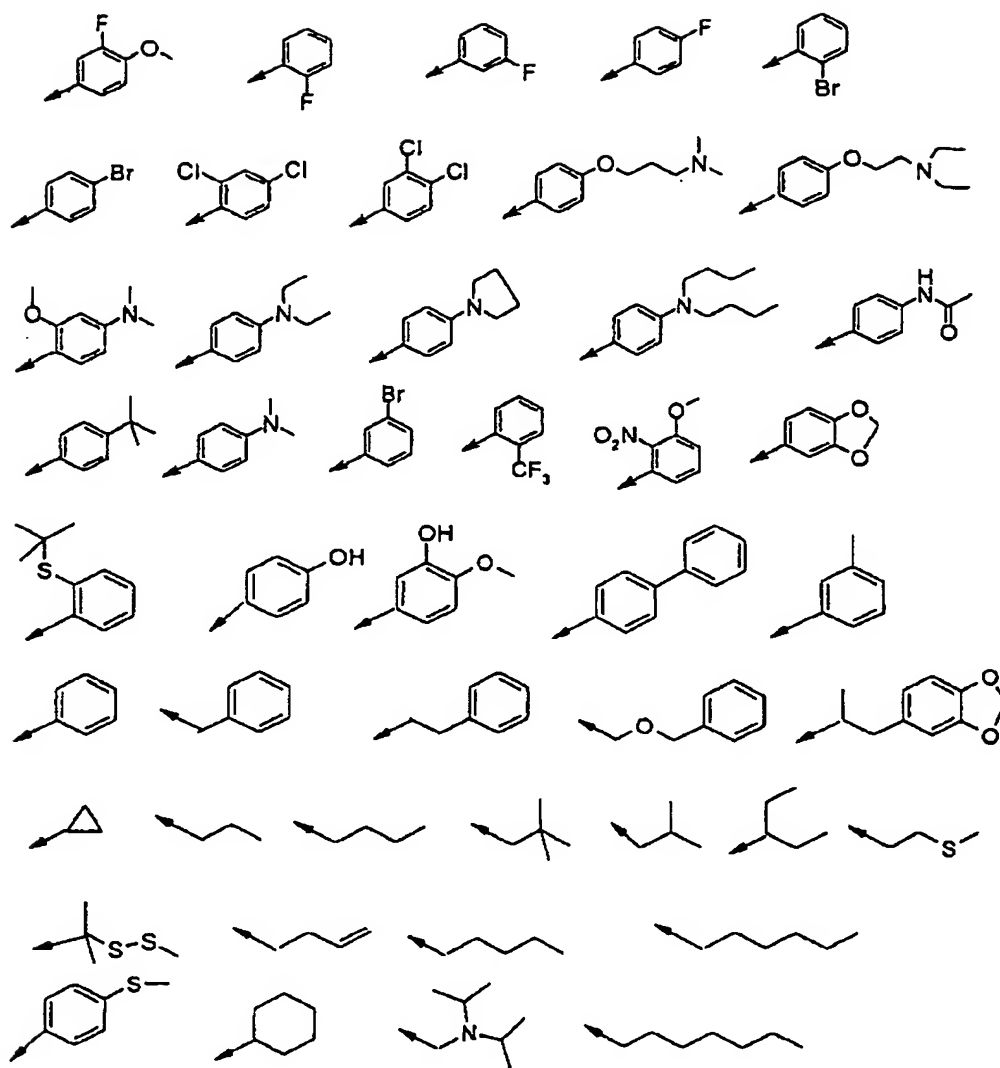
【 0 1 4 3 】

【 化 6 5 】

R<sup>5</sup>:

【 0 1 4 4 】

【 化 6 6 】

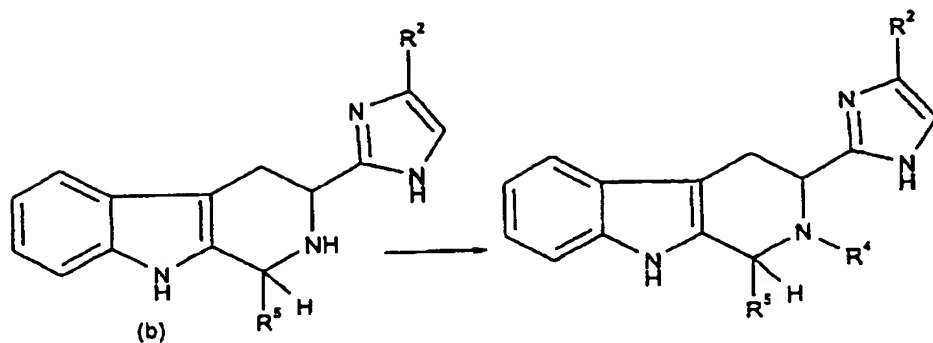


【 0 1 4 5 】

N-置換テトラヒドロ-β-カルボリン類

【 0 1 4 6 】

【 化 6 7 】



## 【 0 1 4 7 】

一般的な手順：式（b）の化合物は、イソシアネート、イソチオシアネート、N-スクシンイミジルカルバメート、アシルクロリドまたは活性カルボン酸と、適当な溶媒中、20～70℃で2～18時間反応させることができる。得られた誘導体は、混合物を蒸発させ、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行うことによって、あるいはアミノメチルまたはチオメチルポリステレン樹脂のようなポリマーに担持させた求核物質混合物を加え、そして濾過することにより単離しうる。

## 【 0 1 4 8 】

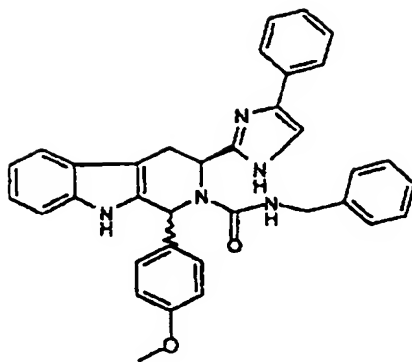
保護塩基性誘導体（ $R^4 = (CH_2)_2NHBoc$ ）の場合、相当する保護化合物（ $R^4 = (CH_2)_2NH_2$ ）は、N-保護化合物を酸性条件（DCM/TFA 10%）下で処理することによって得られる。

実施例 1304

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-[(フェニルアミノ)カルボニル]-3(S)-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドールのC<sub>1</sub>でのジアステレオマー混合物：

## 【 0 1 4 9 】

【化68】



## 【 0 1 5 0 】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-3(S)-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-9H-ピリド[3, 4-b]インドール(50mg)のクロロホルム(700mL)中のジアステレオマー混合物の溶液に、イソシアン酸ベンジルを加えた。混合物を一晚、約20℃で混合し、そしてクロロホルム(2mL)で希釈した。アミノメチルポリスチレン樹脂(ノババイオケム、添加1.2ミリモル/g、198mg、2当量)を混合物に加えた。約15時間の約20℃での振盪の後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(60mg、収率92%)を得た。

## 【 0 1 5 1 】

## 【化69】

*NMR* ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.2-6.7 (m, 22H, arom. H, NH), 6.25 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.80 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.52-4.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.81-3.28 (m, 5H,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ). *LC/MS*: calculated MW: 553.66,  $m/z$  = 554.2 (M+H).

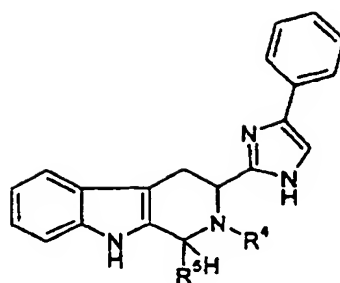
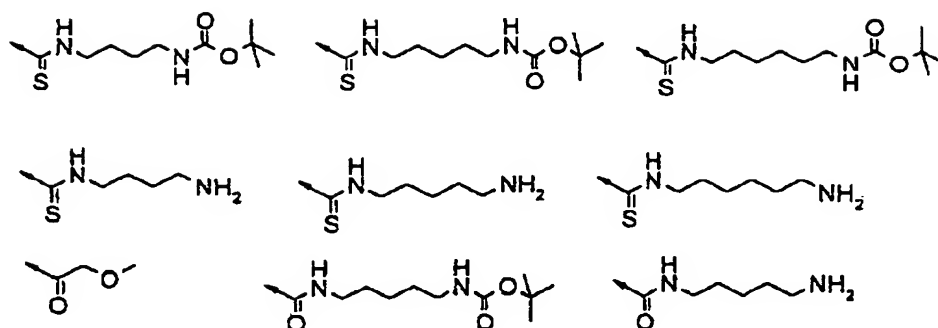
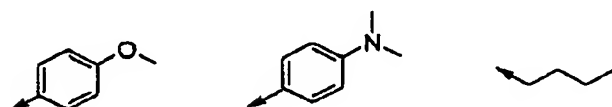
## 【 0 1 5 2 】

実施例 1305-1332

次の化合物は、商業的に得られる、または本技術分野における当業者に公知の方法で合成できる、またはここでの教示により得られる、適切な出発物質を用いて、実施例1304に記載の方法と同様に製造しうる。従って、以下に示す $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ との各組み合わせを合成することができ、実施例の数は( $\text{R}^4$ (置換基9))( $\text{R}^5$ (置換基3))=27により計算することができる。

**【 0 1 5 3 】**

【化 7 0】

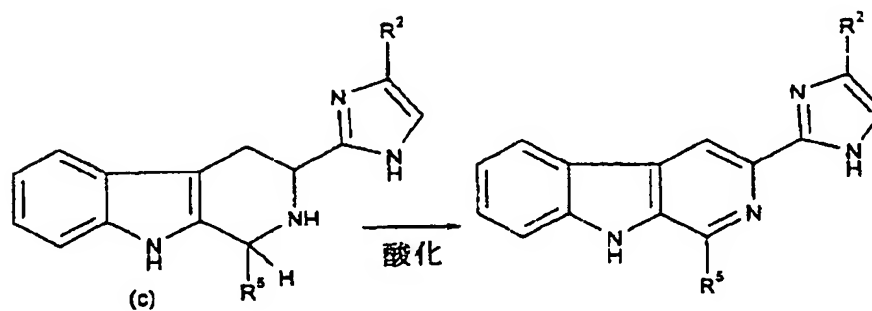

$$R' =$$

$$R^5 =$$


【 0 1 5 4 】

## β-カルボリン類

【 0 1 5 5 】

【化 7 1】



【 0 1 5 6 】

一般的な手順；式（c）のテトラヒドロ-β-カルボリンを、トルエンまたは

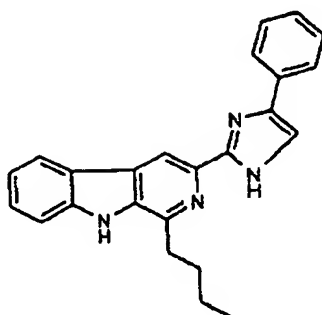
キシレンのような非プロトン溶媒中のパラジウム担持炭素またはDDQ、プロトン溶媒中のクロム酸、THF中のKMnO<sub>4</sub>、または非プロトン溶媒、好ましくはクロロホルム中の二酸化マンガンを用い、20～80℃で2～48時間酸化して、相当する十分に芳香族化されたβ-カルボリンを得る。

#### 実施例 1333

1-ブチル-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール:

【0157】

【化72】



【0158】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ブチル-3(R)-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール(100mg、1当量)および二酸化マンガン(600mg)のクロロホルム(7mL)中の混合物を、約40℃で約3時間加熱した。混合物を約20℃に冷却し、セライト(登録商標)パッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、定量的に十分に芳香族化されたβ-カルボリン(97mg)を得た。

【0159】

【化73】

*NMR* (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.8 (s, 1H, NH), 8.77-7.25 (m, 11H, arom. H, NH), 3.07 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 0.91 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 8Hz, CH<sub>3</sub>). *LC/MS*: calculated MW = 366.46, *m/z* = 367.19 (M+H), *m/z* = 479.15 (M+TFA).

【0160】

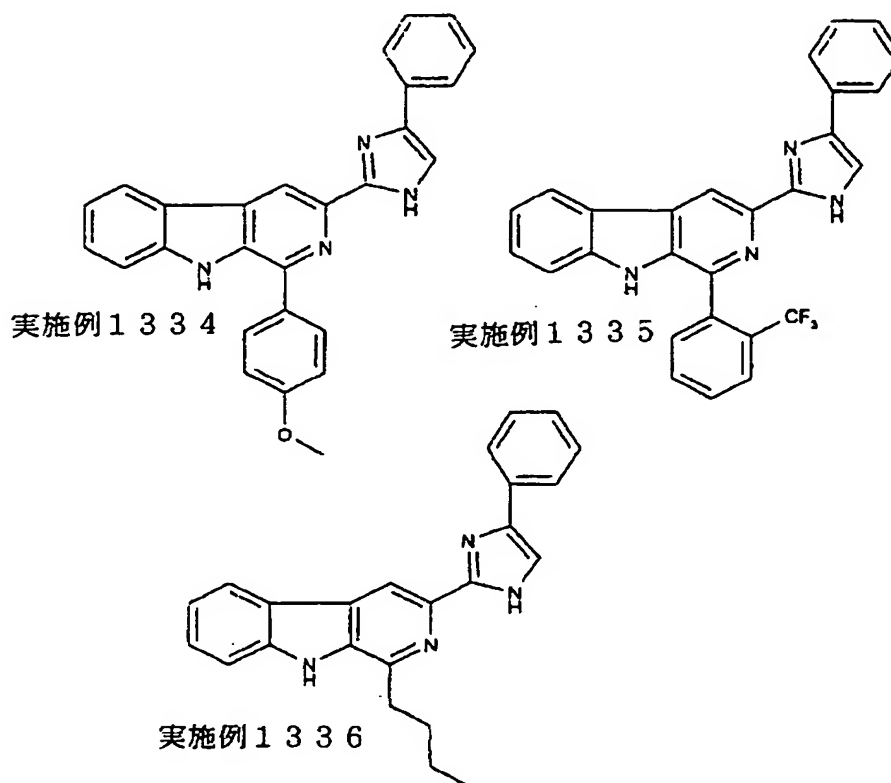
#### 実施例 1334-1336



次の化合物は、商業的に得られる、または本技術分野における当業者に公知の方法で合成できる、またはここでの教示により得られる、適切な出発物質を用いて、実施例1333に記載の方法と同様に製造した。

【 0 1 6 1 】

【 化 7 4 】



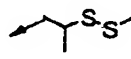
【 0 1 6 2 】

実施例 1337 - 1493

次の化合物は、商業的に得られる、または本技術分野における当業者に公知の方法で合成できる、またはここでの教示により得られる、適切な出発物質を用いて、実質的に実施例1333に記載の方法により製造しうる。実施例の数は次のように計算される：(R<sup>2</sup> (置換基4)) (R<sup>5</sup> (置換基39)) = 156。

【 0 1 6 3 】

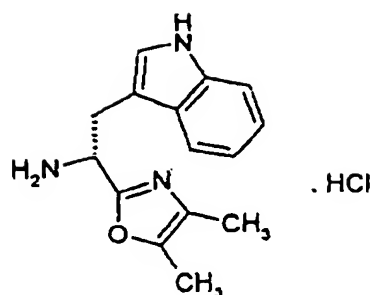
【 化 7 5 】



(1H-インドール-3-イル)-1-エタンアミン塩酸塩

【 0 1 6 5 】

【 化 7 6 】



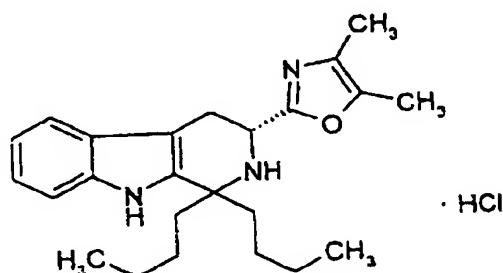
【 0 1 6 6 】

( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 t - ブチル ( 3 g 、 8 . 4 ミリモル ) の H C l / A c O E t 1 N ( 8 0 m L ) 中の溶液を、室温で約 2 . 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル ( 1 0 0 m L ) を加え、濾過して白色沈殿を集め、ジエチルエーテルで洗浄して、所望生成物の塩酸塩 ( 2 . 4 g ) を得た。融点 : 1 7 2 ~ 1 7 4 ° C 。

( 3 R ) - 1 , 1 - ジブチル - 3 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン塩酸塩

【 0 1 6 7 】

【 化 7 7 】



【 0 1 6 8 】

( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 - エタンアミン塩酸塩 ( 1 . 2 g 、 3 . 6 ミリモル ) のイソプロパノール ( 2 0 m l ) 中の溶液に、5 - ノナノン ( 3 .

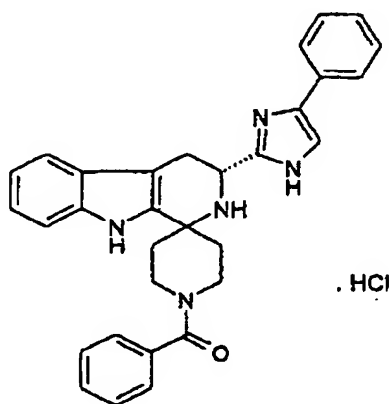
1 m l、20 ミリモル) を加え、混合物を約 24 時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物に水 (20 m l)、次に、中性 p H となるまで  $\text{NaHCO}_3$  (10%) 溶液を加え、その後、酢酸エチル (3 × 15 m l) を加えた。デカンテーションおよび抽出後、一緒にした有機抽出物を水 (20 m l) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させて油状物を得、これを溶離剤として酢酸エチル/ヘプタン (7 : 3) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィにより精製した。得られた油状物を酢酸エチル (15 m l) に溶解し、 $\text{HCl}$  の酢酸エチル中の溶液 (1 N) を約 20 °C で徐々に加えて沈殿物を得た。懸濁液を数分攪拌し、沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、0.14 g の所望生成物を塩酸塩として得た。融点: 128 ~ 134 °C。

#### 実施例 1495

(3R) - 3 - (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1'-ベンゾイル-スピロ [1H-β-カルボリン-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩

【0169】

【化78】



【0170】

(1R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - 1 - (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1-エタンアミン塩酸塩 (1 g、2.65 ミリモル) のイソプロパノール (15 m l) 中の溶液に、N-ベンゾイル-4-ピペリドン (2.64 g、13 ミリモル) を加えた。溶液を約 1 時間還流し、約 20 °C

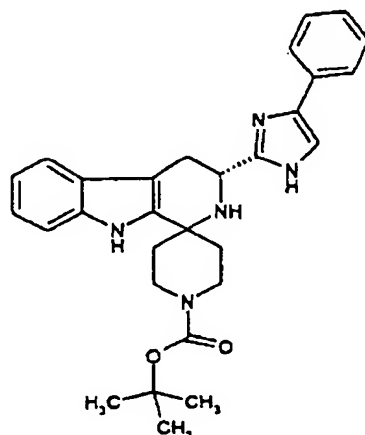
に冷却した。溶媒を減圧下で除いた。残留物をジクロロメタン ( 3 0 m l ) で処理し、約 3 0 分間、約 2 0 ℃ で攪拌した。得られた沈殿物を濾過により集め、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、1 2 g の表題生成物を塩酸塩として得た。融点：2 4 0 ~ 2 4 4 ℃。

#### 実施例 1 4 9 6

( 3 R ) - 3 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 ' - ( t - ブトキシカルボニル ) - スピロ [ 1 H - β - カルボリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ]

【 0 1 7 1 】

【 化 7 9 】



【 0 1 7 2 】

( 1 R ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 1 - エタンアミン塩酸塩 ( 1 4 g 、 3 5 ミリモル ) のイソプロパノール ( 2 1 0 m l ) 中の溶液に、1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン ( 3 5 g 、 1 7 0 ミリモル ) を加え、混合物を約 2 時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物に水 ( 1 5 0 m l ) を加え、次いで、中性 p H となるまで 1 0 % N a H C O <sub>3</sub> 溶液を加え、そして酢酸エチル ( 4 × 5 0 m l ) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 ( 2 × 5 0 m l ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して油状物を得た。これはジイソプロピルエーテル ( 1 5 0 m l ) を加えると固化した。沈殿物を濾過で集め、ジイソプ

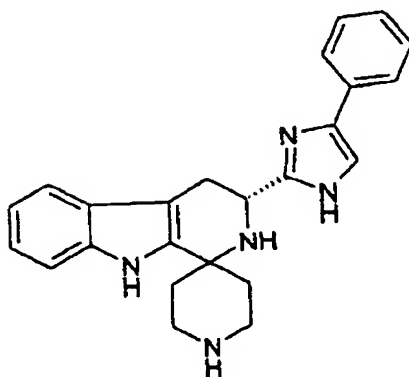
ロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、13.5 gの所望生成物を得た。融点：118～120℃。

#### 実施例 1497

(3R)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロスピロ[1H-β-カルボリン-1,4'-ピペリジン]

【0173】

【化80】



【0174】

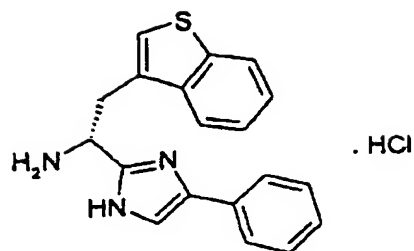
(3R)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1'-(t-ブトキシカルボニル)-スピロ[1H-β-カルボリン-1,4'-ピペリジン] (13.5 g、28ミリモル)の酢酸エチル(400 ml)中の溶液を氷浴で約0℃に冷却し、無水HClガス流で2時間処理した。溶媒を減圧下で除いて半固体を得た。アセトンと共に粉碎すると白色固体が得られた。これを濾過で集め、アセトンおよびジエチルエーテルで洗浄した。塩酸塩をNaHCO<sub>3</sub>10%溶液で遊離塩基に変え、水性層を酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(2×50 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させて、10 gの所望生成物を得た。融点：>250℃。

#### 実施例 1498

(1R)-2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタンアミンHCl

【 0 1 7 5 】

【化 8 1】



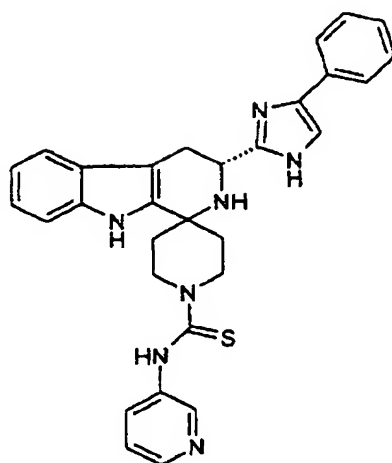
【 0 1 7 6 】

(1R) - 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル) - 1 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - エチルカルバミン酸 t - ブチル (4 g、9.5 ミリモル) の 1N HCL / AcOEt 70 ml 中の溶液を 1 時間、約 50℃ にまで温めた。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (50 ml) を加えた。得られた白色沈殿を濾過で集め、ジエチルエーテルで洗浄して、所望生成物の塩酸塩 (3 g) を得た。融点：190 ~ 192℃。

(3R) - 3 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1' - [N - (3 - ピリジニル) カルボチオアミド] スピロ [1H - β - カルボリン - 1, 4' - ピペリジン]

【 0 1 7 7 】

【化 8 2】



【 0 1 7 8 】

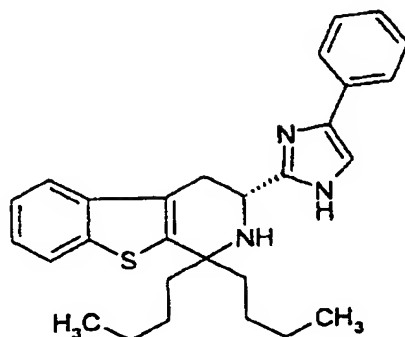
( 3 R ) - 3 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロスピロ [ 1 H -  $\beta$  - カルボリン - 1 , 4' - ピペリジン ] ( 0 . 3 8 g , 1 0 ミリモル ) のジクロロメタン ( 5 m l ) 中の溶液に、イソチオシアン酸 3 - ピリジル ( 0 . 1 3 6 g , 1 0 ミリモル ) を加えた。混合物を約 3 0 分間、約 2 0 °C で攪拌し、得られた沈殿物を濾過で集め、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄して、0 . 3 8 g の所望生成物を得た。融点 : 2 3 4 ~ 2 3 6 °C。

#### 実施例 1 4 9 9

( 3 R ) - 1 , 1 - ジブチル - 3 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ [ 1 ] ベンゾチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

【 0 1 7 9 】

【 化 8 3 】



【 0 1 8 0 】

( 1 R ) - 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 1 - エタンアミン ( 1 g , 2 . 5 ミリモル ) の n - ブタノール ( 2 0 m l ) 中の溶液に、5 - ノナノン ( 2 . 2 m l , 1 3 ミリモル ) を加え、混合物を一晩還流した。溶媒を減圧下で除いた。残留物に水 ( 1 5 m l ) を加え、次に、中性 pH となるまで 1 0 % N a H C O <sub>3</sub> 溶液を加え、その後、酢酸エチル ( 3 × 2 0 m l ) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 ( 2 × 1 0 m l ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて油状物を得た。これを溶離剤として酢酸エチル / ヘプタン ( 1 : 1 ) を用



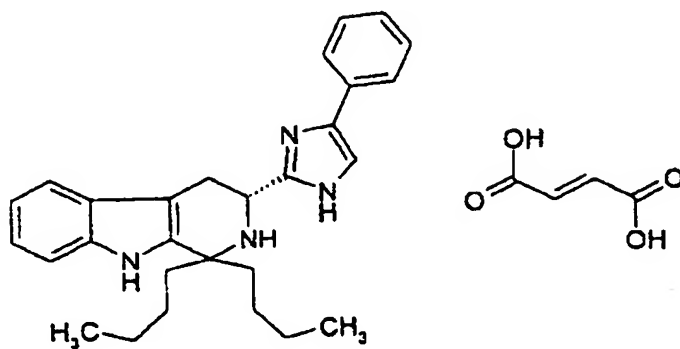
いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶媒の除去後、ジイソプロピルエーテルを残留物に加えた。得られた白色沈殿物を濾去し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、0.1 g の表題生成物を得た。融点：198～200℃。

#### 実施例 1500

(3R) - 1, 1 - ジブチル - 3 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H -  $\beta$  - カルボリンフマル酸塩

【0181】

【化84】



【0182】

(1R) - 2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 1 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - エタンアミン塩酸塩 (10 g、33 ミリモル)、n - ブタノール (150 ml) および 5 - ノナノン (23.44 g、165 ミリモル) の混合物を約 4 時間還流し、ディーンスターク装置を用いて 10 ml の n - ブタノールを除去した。さらに約 2 時間の還流後、混合物を約 100℃ で一晚加熱した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチル (100 ml) と 10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) との間で分配した。デカンテーションの後、有機層を 10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) および水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を蒸発させて褐色残留物を得た。これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン/酢酸エチル 9 : 1) により精製した。純粋なフラクションを集め、濃縮し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、3.6 g の表題化合物を遊離塩基として得た。融点：160～162

℃。

【 0 1 8 3 】

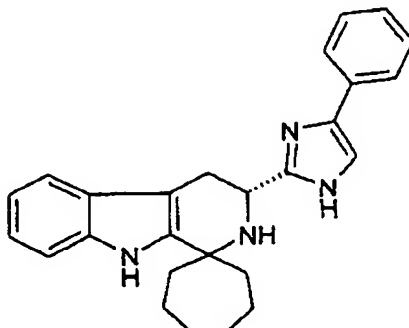
遊離塩基（1.3 g、3ミリモル）をアセトン（5 ml）に溶解した。フマル酸（448 mg、3ミリモル）を加えた。混合物を約50℃に温めて溶液を得た。一晚放置すると、白色結晶が現れた。ジエチルエーテル（20 ml）を加え、乾燥化合物（1.05 g）を濾過により集めた。融点：168～170℃。

実施例 1501

（3R）-3-（4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロスピロ[1H-β-カルボリン-1,1-シクロヘプチル]

【 0 1 8 4 】

【化85】



【 0 1 8 5 】

（1R）-2-（1H-インドール-3-イル）-1-（4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル）-1-エタンアミン（0.75 g、2.5ミリモル）に、20 mlの1,2-ジクロロエタン、トリフルオロ酢酸（2 ml、25ミリモル）およびシクロヘプタノン（560 mg、5ミリモル）を加えた。混合物を約4時間還流した。さらにトリフルオロ酢酸（1 ml）およびシクロヘプタノン（560 mg）を加え、還流を約4時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。残留物に20 mlの酢酸エチルおよび10% NaHCO<sub>3</sub>溶液を加えた。デカンテーションの後、有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて残留物を得た。これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ヘプタン／酢酸エチル 3：7）により精製した。純粋なフラクションを集め

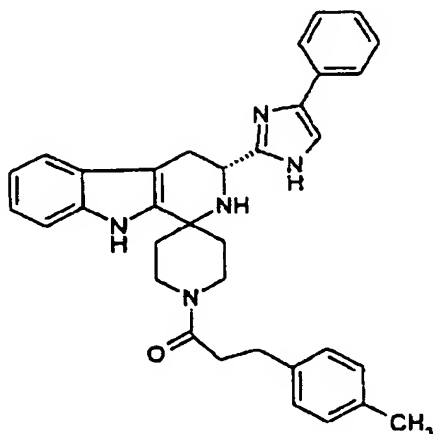
、濃縮して、80 mg の表題化合物を得た。融点：208～210℃。

実施例 1502

(3R) - 3 - (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1'-[3-(4-メチルフェニル)-1-プロピオンイル]スピロ[1H-β-カルボリン-1, 4'-ピペリジン]

【0186】

【化86】



【0187】

20 ml の無水テトラヒドロフランに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(192 mg、1ミリモル)およびトリエチルアミン(0.14 ml、1ミリモル)を加えた。混合物を約15分間攪拌し、(3R)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1'-[3-(4-メチルフェニル)-1-プロピオン酸(164 mg、1ミリモル)を加えた。反応混合物を約40℃に温め、この温度で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(20 ml)と水(10 ml)との間で分配した。デカンテーションの後、有機層を10% NaHCO<sub>3</sub>溶液、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて残留物を得た。これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル/ジクロロメタン 1:1)により精製した。純粋なフラクションを集め、濃縮した

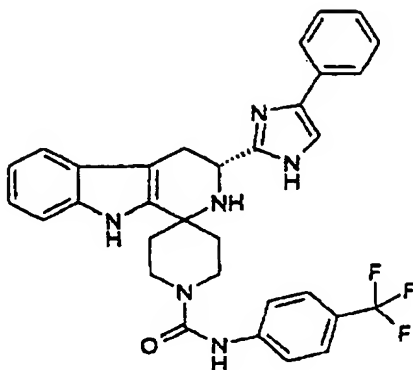
。得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、濾過により集めて、100 mgの表題化合物を得た。融点：180～182℃。

#### 実施例 1503

(3R)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1'-[N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルボキサミド]スピロ[1H-β-カルボリン-1,4'-ピペリジン]

【0188】

【化87】



【0189】

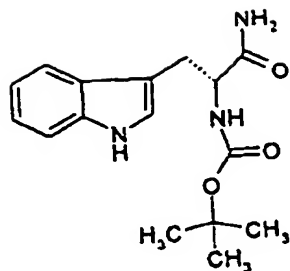
(3R)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロスピロ[1H-β-カルボリン-1,4'-ピペリジン] (383 mg、1ミリモル) のジクロロメタン中の溶液に、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアナート (187 mg、1ミリモル) を加えた。混合物を約1時間攪拌し、20 mlのジエチルエーテルで希釈した。淡クリーム色の沈殿物を濾過で集め、ジエチルエーテルで洗浄して、140 mgの表題生成物を得た。融点：222～224℃。

#### 実施例 1504

(1R)-2-アミノ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチルカルバミン酸 t-ブチル

【0190】

【化88】



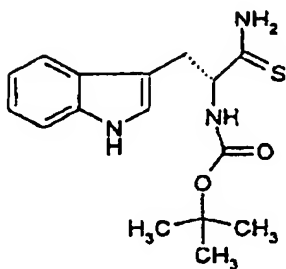
## 【 0 1 9 1 】

圧力200 p s i の反応器に、メチル(2R)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロパノエート(6.2 g、22ミリモル)およびNH<sub>3</sub>で飽和したメタノール120 mlを加えた。溶液を約85℃で約24時間攪拌した。冷却後、溶液を蒸発させ、残留物にジイソプロピルエーテルを加えて沈殿させた。濾過して、5.4 gの表題生成物を白色粉末として得た。融点：142～143℃。

(1R)-2-アミノ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-チオオキシエチルカルバミン酸 t-ブチル

## 【 0 1 9 2 】

## 【 化 8 9 】



## 【 0 1 9 3 】

(1R)-2-アミノ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-チオオキシエチルカルバミン酸 t-ブチル(5 g、160ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン85 ml中の溶液に、NaHCO<sub>3</sub>(5.2 g、62ミリモル)を、次いでP<sub>2</sub>S<sub>5</sub>(7.3 g、32ミリモル)を約45分間かけて加えた。混合物を一晩攪拌し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに懸濁し、水、10% Na

HCO<sub>3</sub>溶液そして水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、有機層を濃縮し、イソペンタン/ジイソプロピルエーテル(1:1)を加えて粗生成物を沈殿させた。濾過して、4.3gの表題生成物をクリーム色の粉末として得た。

【0194】

【化90】

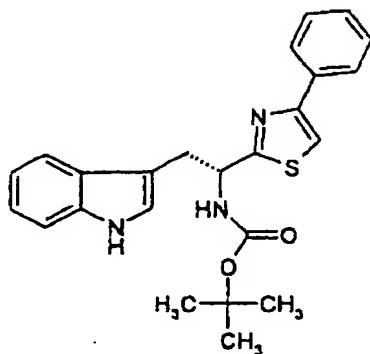
MS :320.2 (MH<sup>+</sup>) TLC: R<sub>f</sub> = 0.7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10)

【0195】

(1R)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチルカルバミン酸 t-ブチル

【0196】

【化91】



【0197】

(1R)-2-アミノ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-チオオキシエチルカルバミン酸 t-ブチル(2.24g、7ミリモル)およびα-ブロモアセトフェノン(1.4g、7ミリモル)の混合物を、完全に溶解するまで加熱した(90℃)。温度を約90℃に約10分間維持し、冷却後、酢酸エチル(50ml)および水(25ml)を加えた。有機層をデカントし、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液および水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて得た残留物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/酢酸エチル 95:5)により精製した。純粋なフラクションを集め、濃縮して、1.1gの所望生成物をクリーム色の粉末として得た。

【 0 1 9 8 】

【 化 9 2 】

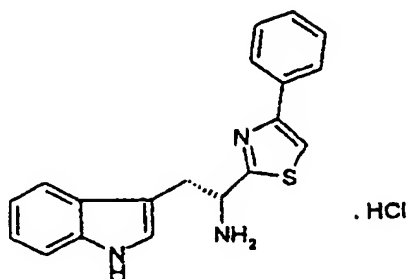
MS :420.2 (MH<sup>+</sup>) ; TLC: R<sub>f</sub> = 0.7 (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 95 :5).

【 0 1 9 9 】

( 1 R ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 1 - エタンアミン塩酸塩

【 0 2 0 0 】

【 化 9 3 】



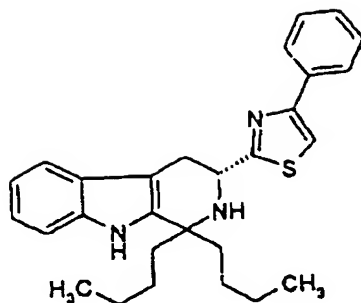
【 0 2 0 1 】

( 1 R ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチルカルバミン酸 t - ブチル ( 1 . 2 g 、 2 . 8 5 ミリモル ) に、酢酸エチル ( 1 0 m l ) および酢酸エチル中の 1 N H C l 溶液 ( 2 0 m l ) を加えた。溶液を約 2 0 ℃ で約 2 時間、次に約 5 0 ℃ で約 2 時間攪拌した。冷却したときに形成した結晶を濾過で集め、ジエチルエーテルで洗浄して、1 g の表題生成物をオレンジ色の粉末として得た。融点 : 1 7 0 ~ 1 7 2 ℃。

( 3 R ) - 1 , 1 - ジブチル - 3 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン

【 0 2 0 2 】

【 化 9 4 】



## 【 0 2 0 3 】

( 1 R ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 1 - エタンアミン塩酸塩 ( 2 1 0 m g , 0 . 5 9 ミリモル ) の n - ブタノール ( 1 5 m l ) 中の溶液に、5 - ノナノン ( 0 . 4 5 m l , 2 . 5 ミリモル ) を加えた。混合物を約 2 時間、加熱還流し、そして 5 m l の n - ブタノールをディーン - スタークによって除去した。還流は約 3 時間続けた。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を 1 5 m l の酢酸エチルと 1 5 m l の 1 0 % N a H C O <sub>3</sub> 溶液との間で分配した。デカンテーションの後、有機層を水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を蒸発させて得た残留物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( 溶離剤 : ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 7 : 3 ) により精製した。純粋なフラクションを集め、濃縮した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、酢酸エチル中の 1 N H C l を加えた。塩酸塩を濾過で集め、ジエチルエーテルで洗浄して、8 5 m l の表題生成物をオレンジ色の粉末として得た。融点 : 1 3 4 ~ 1 3 6 ° C。

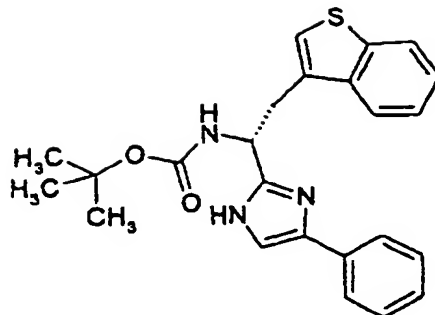
製造 1

( 1 R ) - 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) エチルカルバミン酸 t - ブチル

## 【 0 2 0 4 】

## 【 化 9 5 】





## 【 0 2 0 5 】

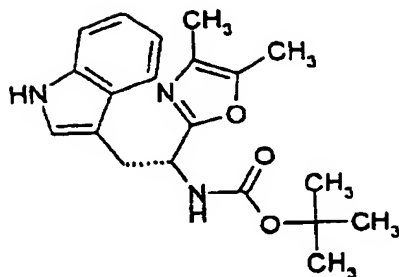
B o c - D - 3 - ベンゾチエニルアラニン ( 5 g 、 1 5 ミリモル ) の無水エタノール ( 6 0 m l ) および水 ( 2 0 m l ) 中の溶液に、炭酸セシウム ( 2 . 4 g 、 7 . 5 ミリモル ) を加え、混合物を約 2 0 ℃ で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して白色粉末を得た。これをジメチルホルムアミド ( 1 0 0 m l ) に溶解し、2 - ブロモアセトフェノン ( 3 g 、 1 5 ミリモル ) で処理した。約 2 0 ℃ で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) で処理し、得られた沈殿物 ( C s B r ) を濾去し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して淡褐色固体を得た。この固体をキシレン ( 1 0 0 m l ) に溶解し、酢酸アンモニウム ( 2 3 g 、 3 0 0 ミリモル ) を加え、混合物を約 2 時間還流した。約 2 0 ℃ に冷却した後、水 ( 5 0 m l ) および酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) を加えた。有機層をデカントし、水 ( 5 0 m l ) 、 1 0 % N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 × 5 0 m l ) 、ブライン ( 5 0 m l ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させた。イソブレン ( 6 0 m l ) を残留物に加え、濾過して、4 g の表題化合物を白色粉末として得た。融点 : 1 1 6 ~ 1 2 0 ℃。

製造 2

( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 t - ブチル

## 【 0 2 0 6 】

【化 9 6】



## 【 0 2 0 7 】

B o c - D - T R P - O H ( 1 5 g 、 3 4 ミリモル ) の無水エタノール ( 8 0 m l ) 中の溶液に、炭酸セシウム ( 5 . 5 g 、 1 7 ミリモル ) を加えた。混合物を約 1 時間、約 2 0 ℃ で攪拌し、減圧下で濃縮して白色粉末を得た。これをジメチルフォルムアミド ( 1 0 0 m l ) に溶解し、3 - ブロモ - 2 - ブタノン ( 3 . 5 6 m l 、 3 4 ミリモル ) で処理した。約 2 0 ℃ で約 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去して懸濁液を得た。これを酢酸エチルで処理した。沈殿物 ( C s B r ) を濾去し、濾液を蒸発させて油状物を得た。これをキシレン ( 4 0 0 m l ) に溶解した。酢酸アンモニウム ( 5 2 g 、 6 8 0 ミリモル ) を加え、混合物を約 4 5 分間還流した。約 2 0 ℃ に冷却した後、水 ( 1 5 0 m l ) および酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) を加えた。デカンテーションの後、有機層を水 ( 1 0 0 m l ) 、 1 0 % N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 × 1 0 0 m l ) およびブライン ( 1 0 0 m l ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル / ヘプタン ( 1 : 1 ) を溶離剤として用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 g の所望生成物を白色粉末として得た。融点 : 1 3 8 ~ 1 4 0 ℃。

## 【 0 2 0 8 】

化合物に関する次の表は、合成された本発明のいくつかの化合物について説明するものであり、各化合物の H P L C 保持時間 ( 分 ) および質量スペクトルの結果である。

## 【 0 2 0 9 】

質量スペクトルは単一四極子エレクトロスプレー質量分析計 ( マイクロマス、プラットフォームモデル ) 、 0 . 8 D a 分解で得た。8 0 ~ 1 0 0 0 D a の毎月

の較正はイソプロパノール／水（1／1容量）中のヨウ化ナトリウムおよびルビジウム溶液で行う。

## 【 0 2 1 0 】

HPLC保持時間はHPLCシステム；フォトダイオードアレーUV検出器を備えたHP1100（ヒュレット・パッカード）で得た。

HPLC条件は次の通りであり、化合物に関する次の表の各々に用いた条件は欄の頭に示す。

条件A：

溶媒： A：水＋0.02％トリフルオロ酢酸

B：アセトニトリル

## 【 0 2 1 1 】

【表1】

T (分)	A%	B%
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

## 【 0 2 1 2 】

流量：1.1 ml / 分

注入容量：5  $\mu$  L

カラム：アプティスフェア ODS 3  $\mu$  m 33' 4.6 mm 内径

温度：40℃

波長：220 nm

条件Aは、式2、3および4の化合物に関する表中の化合物のHPLC分析に用いた。

条件B：

溶媒： A：水＋0.04％トリフルオロ酢酸

B：アセトニトリル

## 【 0 2 1 3 】

【表 2】

T(分)	A%	B%
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

## 【 0 2 1 4 】

流量：1. 1 m l / 分

注入容量：5  $\mu$  L

カラム：アプティスフェア ODS 3  $\mu$  m 3 3° 4. 6 m m 内径

温度：4 0 °C

波長：2 2 0 n m

条件 B は、式 1 の化合物に関する表中の化合物の H P L C 分析に用いた。

条件 C :

溶媒： A : 水 + 0. 0 4 % トリフルオロ酢酸

B : アセトニトリル

## 【 0 2 1 5 】

【表 3】

T (分)	A%	B%
0	90	10
1	90	10
8	0	100
10	0	100

## 【 0 2 1 6 】

流量：1. 1 m l / 分

注入容量：5  $\mu$  L

カラム：アプティスフェア ODS 3  $\mu$ m 33' 4.6mm 内径

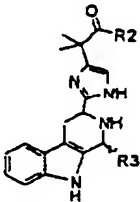
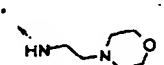

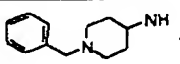

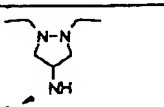
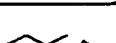

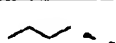
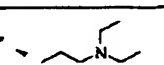
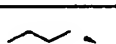
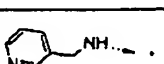

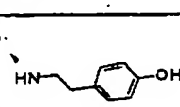
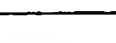
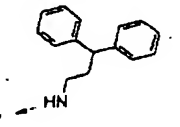

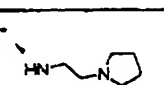



温度：40℃

波長：250nm

条件Cは、式5の化合物に関する表中の化合物のHPLC分析に用いた。

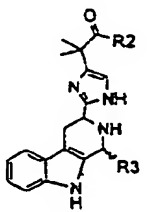
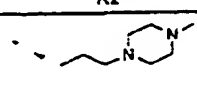
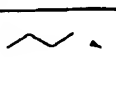
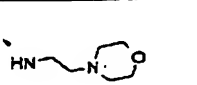
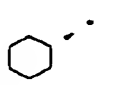
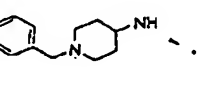
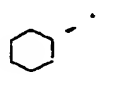
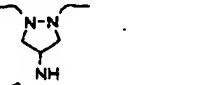
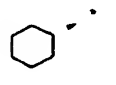
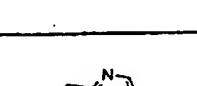
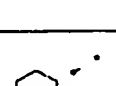
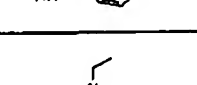
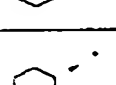
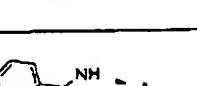
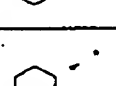

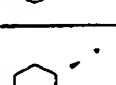
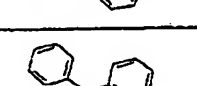
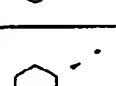
【0217】

【化97】

式 1				
			分析	
	R2	R3	Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
1			4.6	493.3
2			5.1	553.3
3			4.9	506.4
4			5.0	471.3
5			4.7	493.4
6			4.7	471.3
7			5.8	500.3
8			7.2	574.3
9			4.7	477.4
10			4.4	520.4

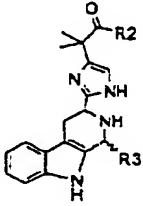
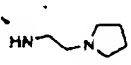

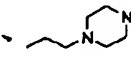

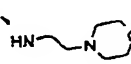

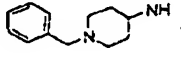



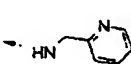

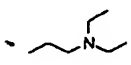



【 0 2 1 8 】

【 化 9 8 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
10			4.4	520.4
11			4.8	519.3
12			5.3	579.4
13			6.1	532.4
14			5.2	497.3
15			4.9	519.4
16			4.9	497.3
17			6.0	528.3
18			7.4	600.4

【 0 2 1 9 】

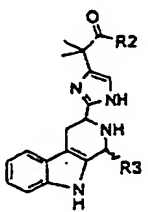
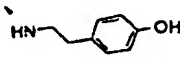
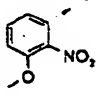
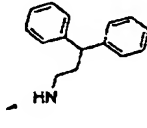
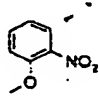


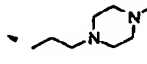

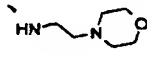
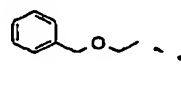
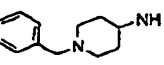
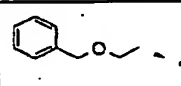
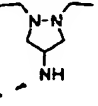
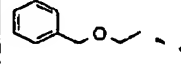
【 化 9 9 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1		分析		
	R2	R3	Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
19			4.9	503.4
20			4.6	546.4
21			5.0 ; 4.9	588.3
22			5.4 ; 5.3	648.3
23			5.2 ; 5.1	601.3
24			5.4 ; 5.3	566.2
25			5.05 ; 4.97	588.3
26			5.1 ; 5.0	566.2

【 0 2 2 0 】

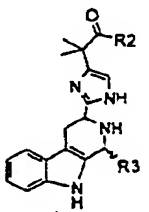
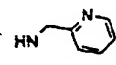
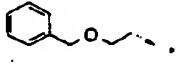
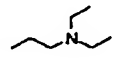
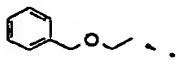
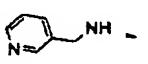
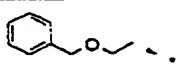
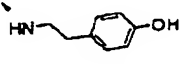
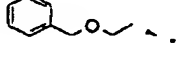
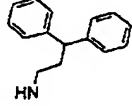
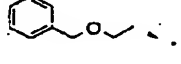
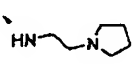
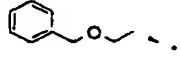
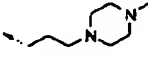
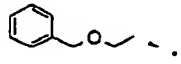

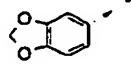
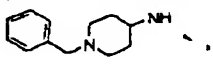
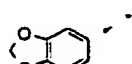
【 化 1 0 0 】



<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
27			6.2 ; 6.1	595.3
28			7.4	669.3
29			5.05 ; 4.95	572.3
30			4.7	615.3
31			5.0	557.3
32			5.4	617.4
33			5.2	570.3

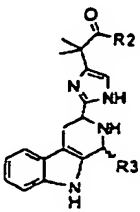
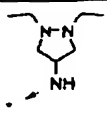

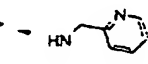

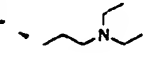

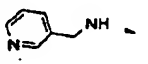

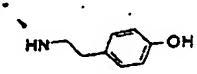

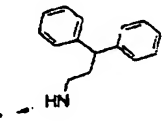

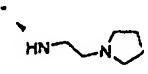



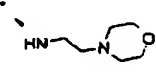

【 0 2 2 1 】

【 化 1 0 1 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1		分析		
	R2	R3	R1 (min)	(M+H) <sup>+</sup>
34			5.4	535.3
35			5.1	557.4
36			5.1	535.3
37			6.2	564.3
38			7.5	638.4
39			5.1	541.3
40			4.8	584.4
41			4.7	557.3
42			5.1	617.3

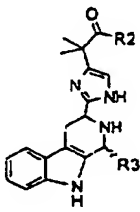
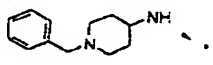
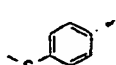
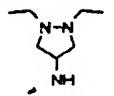
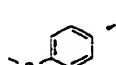
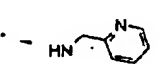
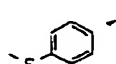
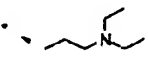
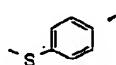
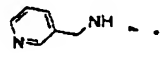
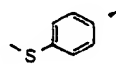
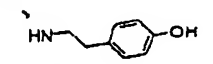
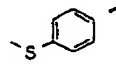
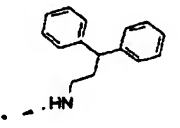
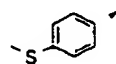
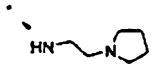
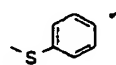
【 0 2 2 2 】

【 化 1 0 2 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
43			4.9	570.3
44			5.0	535.3
45			4.8	557.3
46			4.8	535.2
47			5.8	564.3
48			7.2	638.3
49			4.7	541.3
50			6.3	570.2
51			5.0	559.3

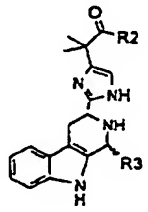

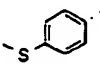
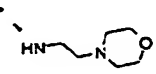
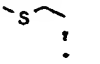
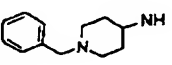



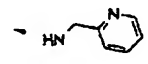
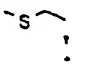
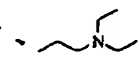
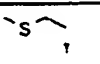

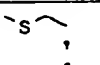

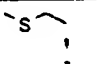
【 0 2 2 3 】

【 化 1 0 3 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1			分析	
	R2	R3	Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
52			5.4	619.3
53			5.2	572.3
54			5.4	537.3
55			5.1	559.3
56			5.1	537.3
57			6.1	566.3
58			7.5	640.3
59			5.0	543.3

【 0 2 2 4 】

【 化 1 0 4 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
60			6.6	572.2
61			4.5	511.3
62			5.0	571.3
63			4.7	524.3
64			4.9	489.3
65			4.6	511.3
66			4.6	489.3
67			5.7	518.3

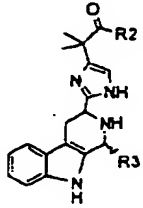
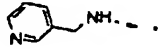
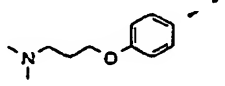
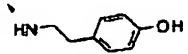
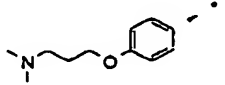
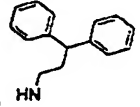
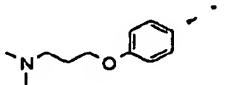
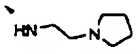
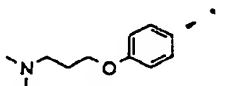

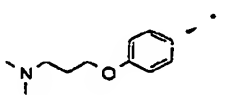
【 0 2 2 5 】

【 化 1 0 5 】

<div style="text-align: center;"> </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
68			7.1	592.3
69			4.5	495.3
70			6.2	524.3
71			4.1	614.4
72			4.5	674.4
73			4.3	627.4
74			4.4	592.3
75			4.2	614.4

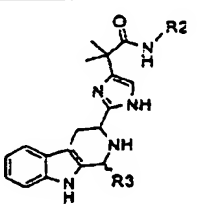
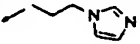



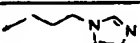
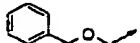

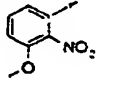
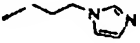
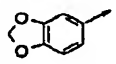
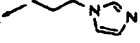
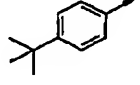

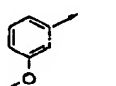
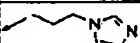
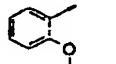
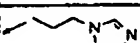
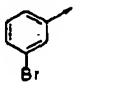
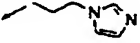
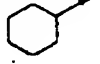
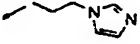

【 0 2 2 6 】

【 化 1 0 6 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 1				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
76			4.2	592.3
77			4.9	621.4
78			6.1	695.4
79			4.2	598.4
80			5.3	627.3

【 0 2 2 7 】

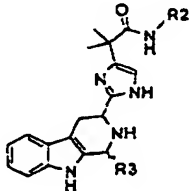
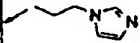
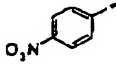
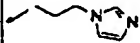
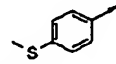

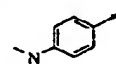

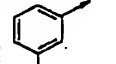


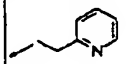
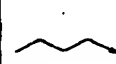
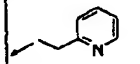

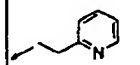
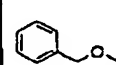
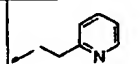
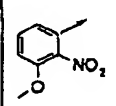
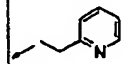
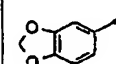
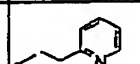
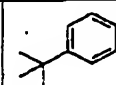
【 化 1 0 7 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
1			4.8	488.4
2			4.6	474.4
3			5.2	552.4
4			5.2 : 5.1	583.3
5			4.8	552.3
6			5.7	564.4
7			4.9	538.4
8			4.9	538.4
9			5.3	586.2
10			5.0	514.4
11			4.7	508.4

【 0 2 2 8 】

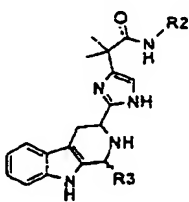
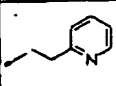

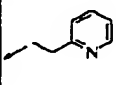

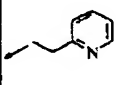

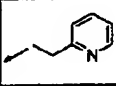

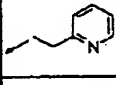

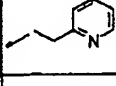
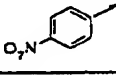
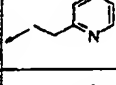
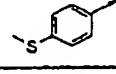
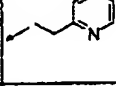
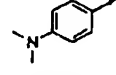
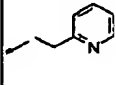

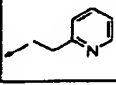
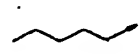
【 化 1 0 8 】



<div style="text-align: center;">  </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
12			5.1	653.3
13			5.2	584.3
14			4.5	551.4
15			5.0	622.4
16			5.1	502.4
17			4.9	485.4
18			4.6	471.4
19			5.3	549.4
20			5.3 : 5.2	580.3
21			4.9	549.3
22			5.8	561.4

【 0 2 2 9 】

【 化 1 0 9 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
23			4.9	535.4
24			4.9	535.4
25			5.3	583.2
26			5.1	511.4
27			4.8	503.4
28			6.1	560.3
29			5.2	551.3
30			4.6	548.4
31			5.1	519.4
32			5.1	499.4

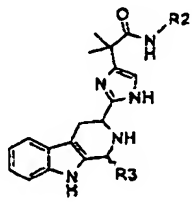
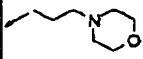
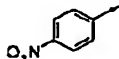
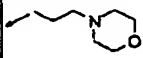
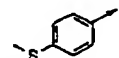
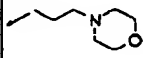
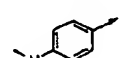
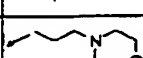

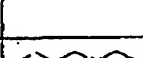
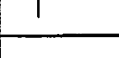

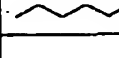
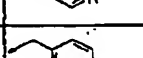
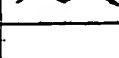

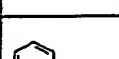
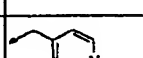
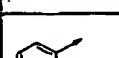

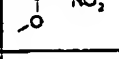
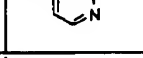
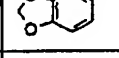
【 0 2 3 0 】

【 化 1 1 0 】

<div style="text-align: center;"> </div>				
式 2			分析	
	R2	R3	RI (min)	(M+H) <sup>+</sup>
33			4.8	507.4
34			4.6	493.4
35			5.2	571.4
36			5.2 : 5.1	602.4
37			4.9	571.4
38			5.7	583.4
39			4.9	557.4
40			4.9	557.4
41			5.3	605.3
42			5.0	533.4
43			4.7	525.4

【 0 2 3 1 】

【 化 1 1 1 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
44			5.1	572.4
45			5.2	573.4
46			4.6	570.4
47			5.0	541.4
48			5.1	521.4
49			4.8	471.4
50			4.6	457.4
51			5.2	535.4
52			5.2 ; 5.1	566.3
53			4.8	535.3
54			5.7	547.4

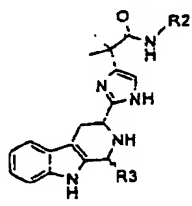
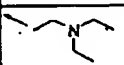

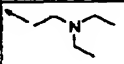
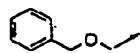
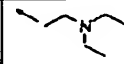
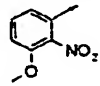
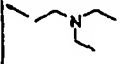
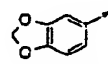
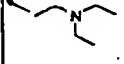
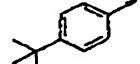
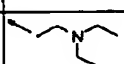

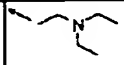

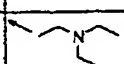

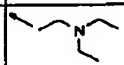

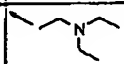

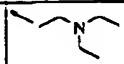
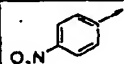
【 0 2 3 2 】

【 化 1 1 2 】

<div style="text-align: center;"> </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H) <sup>+</sup>
55			4.9	521.3
56			4.9	521.4
57			5.2	569.2
58			5.0	497.4
59			4.7	489.3
60			5.1	536.3
61			5.2	537.3
62			4.6	534.4
63			5.0	505.4
64			5.1	485.4
65			4.9	479.5

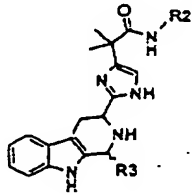
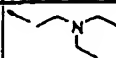
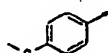
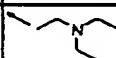
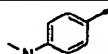
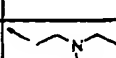

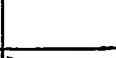

【 0 2 3 3 】

【 化 1 1 3 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 2				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
66			4.7	465.4
67			5.3	543.4
68			5.2 ; 5.3	574.4
69			4.9	543.4
70			5.8	555.5
71			5.0	529.5
72			5.0	529.4
73			5.3	577.3
74			5.1	505.5
75			4.8	497.4
76			5.2	544.4

【 0 2 3 4 】

【 化 1 1 4 】

<div>式 2</div> <div></div>				
	R2	R3	分析	
			Rt (min)	(M+H)+
77			5.3	545.4
78			4.7	542.5
79			5.1	513.5
80			5.2	493.5

【 0 2 3 5 】

【 化 1 1 5 】

<div>式 3</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
1			6.7	470.1
2			6.4	436.1
3			6.2	416.1
4			6.4	451.2
5			6.3	435.1
6			6.4	451.2
7			6.3	409.1
8			6.4	464.2
9			5.5 : 5.3	462.2
10			6.9	460.2

【 0 2 3 6 】

【 化 1 1 6 】



<div>式 3</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
11			7.4 : 7.2	518.3
12			6.4	405.2
13			6.7 : 6.6	419.2
14			6.5 : 6.4	395.2
15			6.6	365.2
16			6.9	399.2
17			6.2	369.2
18			6.5 : 6.4	365.2
19			6.9	435.1
20			6.9	477.2
21			6.7	470.1
22			6.3	436.1

【 0 2 3 7 】

【 化 1 1 7 】

<div>式 3</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
23	(R)		6.2	416.2
24	(R)		6.4	451.2
25	(R)		6.2	435.2
26	(R)		6.4	451.2
27	(R)		6.3	409.2
28	(R)		6.4	464.2
29	(R)		5.5 : 5.3	462.2
30	(R)		6.9	460.2
31	(R)		7.4 : 7.2	518.3
32	(R)		6.4	405.2
33	(R)		6.7 : 6.6	419.2

【 0 2 3 8 】

【 化 1 1 8 】

<div>式3</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
34	(R)		6.5 ; 6.4	395.2
35	(R)		6.6	385.2
36	(R)		6.9	399.2
37	(R)		6.2	369.2
38	(R)		6.5 ; 6.4	385.2
39	(R)		6.9	435.1
40	(R)		6.9	477.2
41	(S)		6.6	450.1
42	(S)		6.3	416.2
43	(S)		6.1 ; 6.0	396.2
44	(S)		6.1	431.2
45	(S)		6.1	415.2

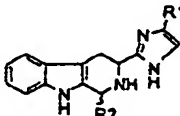





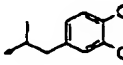







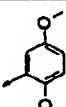









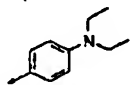
【 0 2 3 9 】

【 化 1 1 9 】

<div>式 3</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
46	(S)		8.1	431.2
47	(S)		6.24 : 6.17	389.2
48	(S)		5.6	444.2
49	(S)		5.1 : 5.0	442.3
50	(S)		6.4	440.2
51	(S)		6.8	498.3
52	(S)		6.1	385.2
53	(S)		6.5	399.2
54	(S)		6.2 : 6.3	375.2
55	(S)		6.2	365.3
56	(S)		6.6	379.3
57	(S)		5.8	349.2

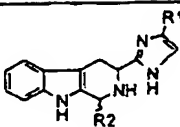

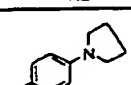

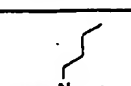



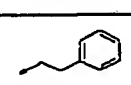

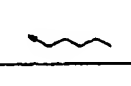

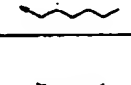

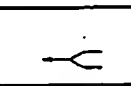

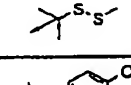

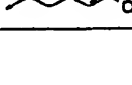


【 0 2 4 0 】

【 化 1 2 0 】

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">式 3</div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
58	(S) 		6.2	385.3
59	(S) 		6.8	415.1
60	(S) 		6.8	457.2
61	(R) 		6.6	450.1
62	(R) 		6.3	418.2
63	(R) 		6.0 : 6.1	398.2
64	(R) 		6.1	431.2
65	(R) 		6.1	415.2
66	(R) 		6.1	431.2
67	(R) 		6.23 : 6.17	389.2
68	(R) 		5.7	444.3
69	(R) 		5.0 : 5.1	442.3

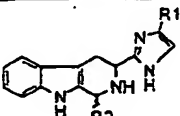
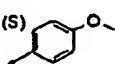

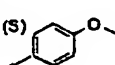
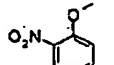
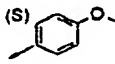
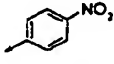
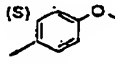

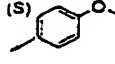
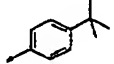
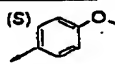
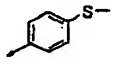
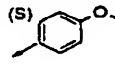

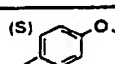

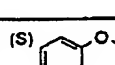
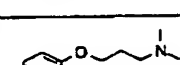
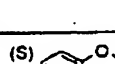
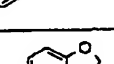
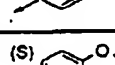
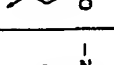
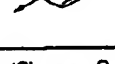
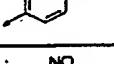
【 0 2 4 1 】

【 化 1 2 1 】

<div>式 3</div> <div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
70	(R) 		6.4	440.2
71	(R) 		6.8	498.3
72	(R) 		6.1	385.2
73	(R) 		6.5	399.2
74	(R) 		6.2	365.3
75	(R) 		6.6	379.3
76	(R) 		5.8	349.2
77	(R) 		6.2	365.3
78	(R) 		6.8	415.1
79	(R) 		6.8	457.2

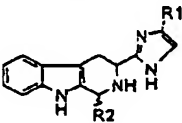
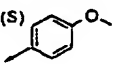

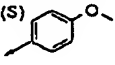
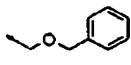
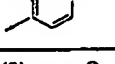

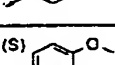

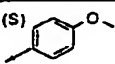

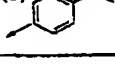

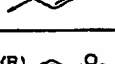

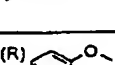





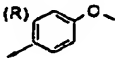





【 0 2 4 2 】

【 化 1 2 2 】

<div>式 4</div> 				
	R1	R2	分析	
			R1 (min)	[M+H] <sup>+</sup>
1			6.2	451.2
2			6.4	485.3
3			6.3	455.3
4			6.1	421.3
5			7.0	477.4
6			6.5	467.3
7			6.6	499.2
8			6.1	494.4
9			5.2	522.4
10			6.1	465.3
11			5.8	464.4
12			6.6	500.3

【 0 2 4 3 】

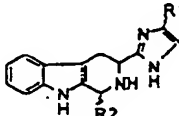
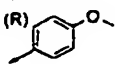
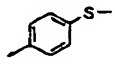
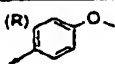

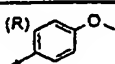
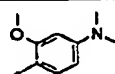
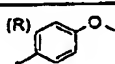
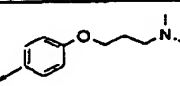
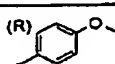

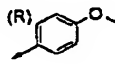

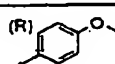

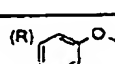
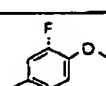
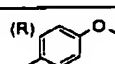
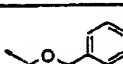
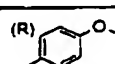

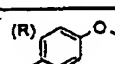

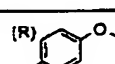

【 化 1 2 3 】

<div style="text-align: center;">  </div>				
式 4				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
13	(S) 		6.3	469.3
14	(S) 		6.5	465.3
15	(S) 		6.1	401.4
16	(S) 		6.2	401.3
17	(S) 		6.5	415.4
18	(S) 		6.7	429.4
19	(S) 		6.4; 5.9	427.4
20	(S) 		6.0	419.3
21	(R) 		6.2	451.3
22	(R) 		6.4	496.3
23	(R) 		6.3	466.3
24	(R) 		6.1	421.3
25	(R) 		7.0	477.4

【 0 2 4 4 】

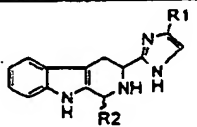
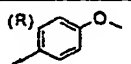

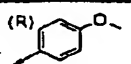

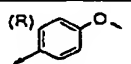

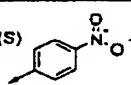

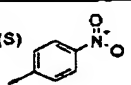

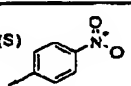
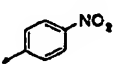
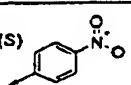

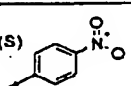
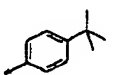
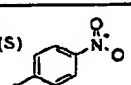
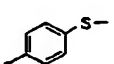
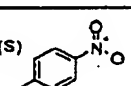

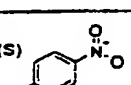
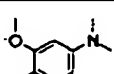
【 化 1 2 4 】



<div>式 4</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
26			6.5	467.3
27			6.5	499.2
28			6.2	494.4
29			5.2	522.4
30			6.1	465.3
31			5.8	464.4
32			6.6	500.3
33			6.3	469.3
34			6.5	465.3
35			6.1	401.3
36			6.2	401.3
37			6.5	415.3

【 0 2 4 5 】

【 化 1 2 5 】

<div>式 4</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
38			6.7	429.4
39			6.4 ; 5.9	427.4
40			6.1	419.3
41			6.4	466.3
42			6.8	511.3
43			6.5	481.3
44			6.3	436.3
45			7.1	492.4
46			6.6	482.3
47			6.7	514.2
48			6.6	509.3

【 0 2 4 6 】

【 化 1 2 6 】

<div>式 4</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
49	(S)		5.4	537.4
50	(S)		6.3	480.3
51	(S)		6.4	479.3
52	(S)		6.9	515.2
53	(S)		6.5	484.3
54	(S)		6.7	480.3
55	(S)		6.3	416.3
56	(S)		6.4	416.3
57	(S)		6.7	430.3
58	(S)		6.9	444.4

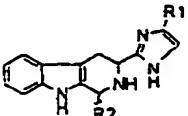
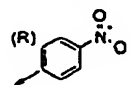
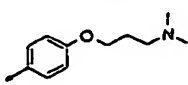
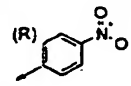
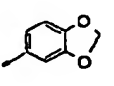
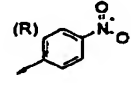
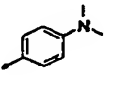
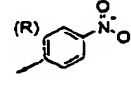
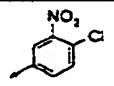
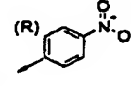
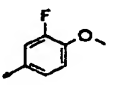
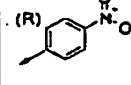
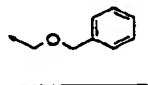
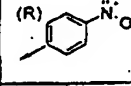

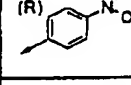

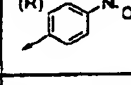

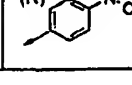
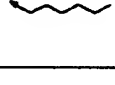
【 0 2 4 7 】

【 化 1 2 7 】

<div>式 4</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
59	(S)		6.6 : 6.4	442.3
60	(S)		6.3	434.3
61	(R)		6.4	466.3
62	(R)		6.8	511.3
63	(R)		6.5	481.3
64	(R)		6.3	436.3
65	(R)		7.1	492.4
66	(R)		6.6	482.3
67	(R)		6.7	514.2
68	(R)		6.6	509.3

【 0 2 4 8 】

【 化 1 2 8 】

<div>式4</div> <div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
69			5.4	537.4
70			6.3	480.3
71			6.4	479.3
72			6.9	515.2
73			6.5	484.3
74			6.7	480.3
75			6.3	416.3
76			6.4	416.3
77			6.7	430.4
78			6.9	444.4

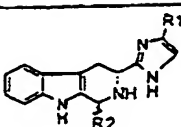









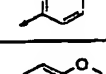

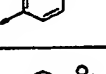

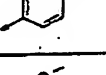

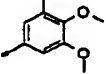

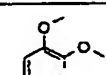

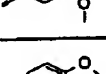

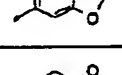
【 0 2 4 9 】

【 化 1 2 9 】

<div>式 4</div> <div> </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
79			6.6 ; 6.3	442.3
80			6.3	434.3

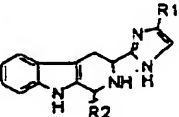

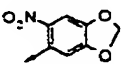

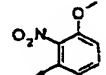

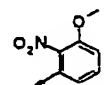

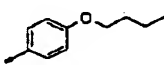

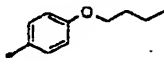

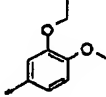

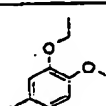







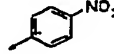
【 0 2 5 0 】

【 化 1 3 0 】

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">式 5</div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
1	(S) 		5.4	421.1
2	(R) 		5.4	421.1
3	(S) 		5.4	421.1
4	(R) 		5.4	421.1
5	(S) 		5.4	421.1
6	(R) 		5.4	421.1
7	(S) 		5.3	481.1
8	(R) 		5.3	481.1
9	(S) 		5.3	435.1
10	(R) 		5.4	435.1
11	(S) 		5.4	480.1

【 0 2 5 1 】

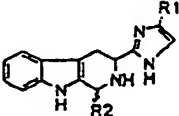

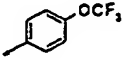

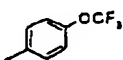





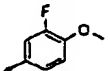

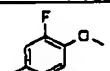












【 化 1 3 1 】

<div>式 5</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
12	(R) 		5.4	480.1
13	(S) 		5.5	465.1
14	(R) 		5.5	465.1
15	(S) 		5.7	463.2
16	(R) 		5.7	463.2
17	(S) 		5.4	465.1
18	(R) 		5.4	465.1
19	(S) 		5.4	436.1
20	(R) 		5.4	436.1
21	(S) 		5.4	436.1
22	(R) 		5.4	436.1

【 0 2 5 2 】

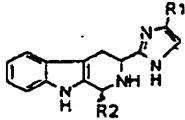





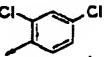

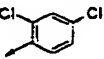

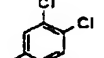

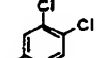

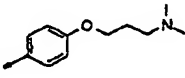

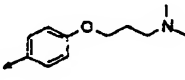

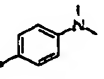

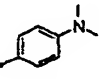

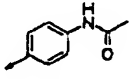

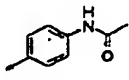
【 化 1 3 2 】



<div>式 5</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
23	(S) 		5.6	475.1
24	(R) 		5.6	475.1
25	(S) 		5.5	459.1
26	(R) 		5.5	459.1
27	(S) 		5.4	439.1
28	(R) 		5.4	439.1
29	(S) 		5.4	409.1
30	(R) 		5.4	409.1
31	(S) 		5.5	469.0
32	(R) 		5.5	469.0
33	(S) 		5.5	469.0
34	(R) 		5.5	469.0

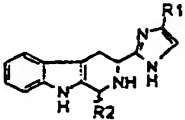

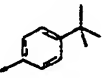

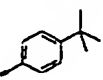

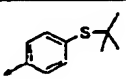

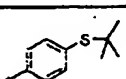

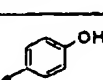

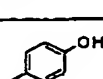

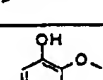

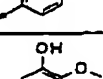

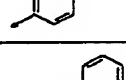

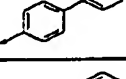




【 0 2 5 3 】

【 化 1 3 3 】

<div>式 5</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
35	(S) 		5.5	469.0
36	(R) 		5.5	469.0
37	(S) 		5.6	459.0
38	(R) 		5.6	459.0
39	(S) 		5.6	459.0
40	(R) 		5.6	459.0
41	(S) 		4.9	492.2
42	(R) 		4.8	492.2
43	(S) 		5.3	434.1
44	(R) 		5.3	434.1
45	(S) 		5.1	448.1
46	(R) 		5.1	448.1

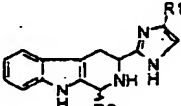

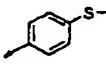

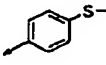





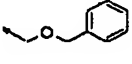

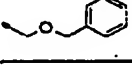












【 0 2 5 4 】

【 化 1 3 4 】

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">式 5</div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			R1 (min)	[M+H] <sup>+</sup>
47	(S) 		5.7	447.2
48	(R) 		5.7	447.2
49	(S) 		5.6	479.1
50	(R) 		5.6	479.1
51	(S) 		5.2	407.1
52	(R) 		5.2	407.1
53	(S) 		5.2	437.1
54	(R) 		5.2	437.1
55	(S) 		5.6	467.1
56	(R) 		5.6	467.1
57	(S) 		5.4	405.2
58	(R) 		5.4	405.2

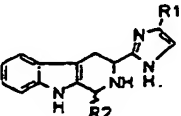




















【 0 2 5 5 】

【 化 1 3 5 】

<div>式 5</div> 				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
59	(S) 		5.5	437.1
60	(R) 		5.5	437.1
61	(S) 		5.3	391.1
62	(R) 		5.3	391.1
63	(S) 		5.5	435.1
64	(R) 		5.5	435.1
65	(S) 		5.5	397.2
66	(R) 		5.4	397.2
67	(S) 		5.1	355.2
68	(R) 		5.1	355.2
69	(S) 		5.2	357.2
70	(R) 		5.2	357.2

【 0 2 5 6 】

【 化 1 3 6 】

<div> <div>式 5</div>  </div>				
	R1	R2	分析	
			Rt (min)	[M+H] <sup>+</sup>
71	(S) 		5.3	371.2
72	(R) 		5.3	371.2
73	(S) 		5.3	385.2
74	(R) 		5.3	385.2
75	(S) 		5.3	371.2
76	(R) 		5.3	371.2
77	(S) 		5.3	389.1
78	(R) 		5.3	389.1
79	(S) 		5.6	413.2
80	(R) 		5.7	413.2

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PL/US 99/12874

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D471/04 A61K31/44 C07D471/20 C07D471/10 C07D495/04  
 //(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D495/04,333:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 378 803 A (MORGAN ET AL.) 3 January 1995 (1995-01-03) column 55, line 65 -column 57, line 29; claim 1	1,5,12, 16
X	column 7, lines 9-11; column 25, lines 131 '167982-86-7!' '167982-88-9!' '167982-89-0! column 7, line 9 - line 11 --- -/--	12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international  
 filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or  
 which is cited to establish the publication date of another  
 citation or other special reason (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or  
 other means

"P" documents published prior to the international filing date but  
 later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date  
 or priority date and not in conflict with the application but  
 cited to understand the principle or theory underlying the  
 invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention  
 cannot be considered novel or cannot be considered to  
 involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention  
 cannot be considered to involve an inventive step when the  
 document is compared with one or more other such docu-  
 ments, such combination being obvious to a person skilled  
 in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 1999

Date of mailing of the international search report

27/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentkan 2  
 NL - 2200 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
 Fac. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 99/12874

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Y. YUICHIRO ET AL.: "Synthesis and biological activity of somatostatin analogues modified at the tryptophan residue" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 26, no. 3, 1978, pages 993-996, XP002118335 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP ISSN: 0009-2363 abstract</p>	1,5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/12874

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-11, 17-26, 29-40  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark: Although claims 6-11, 17-26, 29-40  
are directed to a method of treatment of the human/animal  
body, the search has been carried out and based on the alleged  
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PL./US 99/12874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5378803 A	03-01-1995	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
3/06		3/06	
3/10		3/10	
9/00		9/00	
9/06		9/06	
13/12		13/12	
17/00		17/00	
25/00		25/00	
25/04		25/04	
25/08		25/08	
25/14		25/14	
25/16		25/16	
25/28		25/28	
27/02		27/02	
31/04		31/04	
35/00		35/00	
37/06		37/06	
43/00		43/00	
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 471/20		C 0 7 D 471/20	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 A
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	ガルセラ, マリーーオディレ フランス共和国エフー91070 ボンドゥーフル, アレ・ジャック・アンケティル 2		
(72) 発明者	モアネット, クリストフ・フィリップ フランス共和国エフー92290 シャテナイ・マラブリ, リュー・ダルナ 148		

- (72)発明者 ゴードン, トーマス・ディー  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02053,  
メドウエイ, レインボウ・ドライブ 6
- (72)発明者 モーガン, バリー・エイ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02038,  
フランクリン, プロスペクト・ストリート  
237
- (72)発明者 ビグ, デニス・セ・アッシュ  
フランス共和国エフ-91190 ジフ・シュ  
ール・イヴェット, リュー・デ・ベネディ  
クティース 12
- (72)発明者 ポミエ, ジャック  
フランス共和国エフ-92700 コロンブ,  
アヴニュー・アンリ・パルベッセ 95
- F ターム(参考) 4C065 AA05 AA14 BB04 BB09 CC03  
DD02 DD03 EE02 EE03 HH06  
KK08 PP09 PP13 PP15 PP16  
QQ04
- 4C071 AA01 AA07 BB01 CC01 CC21  
DD13 EE13 FF06 GG01 JJ05  
KK11 LL01
- 4C086 AA01 AA03 BA13 BC07 BC17  
BC21 BC38 BC50 BC73 CB05  
MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02  
ZA08 ZA34 ZA43 ZA66 ZA68  
ZA71 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26  
ZB35 ZC06 ZC33 ZC35 ZC55

**This Page Blank (uspto)**